Sistema / Doença	Fisiopatologia (resumida)	Hormônios Alterados	Principais Sintomas
Hipopituitarismo	Falência da hipófise (tumor, Sheehan, isquemia)	↓ TSH, ACTH, GH, LH/FSH	Fadiga, hipotensão, infertilidade, hipotireoidismo secundário, insuficiência adrenal secundária
Adenoma hipofisário	Tumor hipofisário (funcional ou não)	Variável	Cefaleia, alterações visuais, hiper ou hiposecreção hormonal
Prolactinoma	Tumor produtor de prolactina	↑ prolactina	Galactorreia, amenorreia, infertilidade, disfunção sexual
Acromegalia/ Gigantismo	Adenoma produtor de GH	↑ GH, ↑ IGF-1	Crescimento de extremidades, face grosseira, organomegalia
Doença de Cushing (hipofisária)	Adenoma secreta ACTH	↑ ACTH, ↑ cortisol	Obesidade central, hipertensão, hiperglicemia, fraqueza
Síndrome de Sheehan	Necrose hipofisária pós-hemorragia	↓ múltiplos hormônios	Agalactia, amenorreia, fadiga, hipotensão
Diabetes insipidus central	Deficiência de ADH (hipotálamo/hipófise)	↓ ADH	Poliúria, polidipsia, urina diluída
SIADH	Excesso de ADH	↑ ADH	Hiponatremia, retenção hídrica, confusão
Hipotireoidismo primário (Hashimoto)	Autoimune destrói tireoide	↓ T3/T4, ↑ TSH	Fadiga, ganho de peso, frio, bradicardia, mixedema
Hipotireoidismo secundário	Falha hipofisária	↓ T3/T4, ↓ TSH	Sintomas leves, sem hiperpigmentação
Doença de Graves	Autoanticorpos estimulam receptor de TSH	↑ T3/T4, ↓ TSH	Perda de peso, taquicardia, exoftalmia, ansiedade
Bócio endêmico	Deficiência de iodo	↓ T3/T4, ↑ TSH	Aumento da tireoide, hipotireoidismo
Tireoidite subaguda	Inflamação com liberação hormonal	↑ T3/T4 (fase inicial)	Dor cervical, febre, fase transitória de hipertireoidismo

Crise tireotóxica	Excesso grave de hormônios tireoidianos	↑↑ T3/T4	Febre, taquicardia intensa, agitação, risco de morte
Doença de Addison (primária)	Destruição do córtex adrenal	↓ cortisol, ↓ aldosterona, ↑ ACTH	Fraqueza, hipotensão, hiponatremia, hipercalemia, hiperpigmentação
Insuficiência adrenal secundária	↓ ACTH hipofisário	↓ cortisol, ACTH baixo	Fraqueza, fadiga, sem hiperpigmentação
Síndrome de Cushing	Excesso crônico de cortisol	↑ cortisol (± ACTH)	Obesidade central, face em lua cheia, giba de búfalo, hipertensão, hiperglicemia
Doença de Cushing (hipofisária)	Adenoma secreta ACTH	↑ ACTH, ↑ cortisol	Quadro de Cushing + possível hiperpigmentação
Cushing ectópico	Tumores produzem ACTH	↑↑ ACTH, ↑ cortisol	Cushing mais intenso, hipocalemia
Cushing adrenal	Tumor adrenal secreta cortisol	↑ cortisol, ↓ ACTH	Cushing com ACTH suprimido
Síndrome de Conn	Adenoma da zona glomerulosa	↑ aldosterona, ↓ renina	Hipertensão, hipocalemia, alcalose metabólica
Hiperplasia adrenal congênita	Defeito enzimático → ↓ cortisol → ↑ ACTH → ↑ andrógenos	↓ cortisol, ↑ ACTH, ↑ andrógenos	Virilização, puberdade precoce, ambiguidade genital

INTRODUÇÃO À ENDOCRINOLOGIA — RESUMO ESQUEMÁTICO

1 Feedback Negativo

Ideia principal

O **resultado final diminui ou freia o processo que o produziu**.

Ou seja:

➡ quando já existe **quantidade suficiente**, o corpo **para de produzir**.

Lógica simples

Produção começa
↓
Produto aumenta
↓
Produto **inibe a produção**

Exemplo do cotidiano

Imagine um **ar-condicionado**:

- Temperatura sobe → ar liga
- Temperatura cai → ar desliga

O próprio resultado **interrompe o processo**.

No corpo

Isso acontece com **quase todos os hormônios**.

Exemplo geral:

1. cérebro manda produzir hormônio
2. hormônio aumenta no sangue
3. quando chega em nível adequado → **ele avisa o cérebro para parar**

 Isso evita **excesso hormonal**.

2 Feedback Positivo

Ideia principal

O **resultado final aumenta ainda mais o processo**.

Ou seja:

➡ quanto mais produto aparece, **mais produção ocorre**.

Lógica simples

Produção começa
↓
Produto aumenta
↓
Produto **estimula mais produção**

Exemplo do cotidiano

Imagine um **microfone perto de uma caixa de som**:

Som sai da caixa
↓
Microfone capta
↓
Amplifica
↓
Volta mais alto na caixa

Isso cria um **aumento progressivo** do som.

3 Diferença principal

Feedback negativo	Feedback positivo
Freia o processo	Amplifica o processo
Mantém equilíbrio	Intensifica um evento
Muito comum no corpo	Mais raro

4 Regra fácil para lembrar

Feedback negativo → controla

Feedback positivo → intensifica

1. Coordenação das funções corporais por mensageiros químicos

O organismo mantém a **homeostase** por meio de diferentes sistemas de sinalização química.

Tipos de mensageiros químicos

1. **Neurotransmissores**
    a. Liberados por neurônios nas **sinapses**
    b. Atuam localmente sobre outras células nervosas
2. **Hormônios endócrinos**
    a. Liberados no **sangue**
    b. Atuam em **células-alvo distantes**
3. **Hormônios neuroendócrinos**
    a. Produzidos por **neurônios**
    b. Liberados na circulação para agir em órgãos distantes
4. **Parácrinos**

    a. Liberados no **líquido extracelular**
    b. Atuam em **células vizinhas**
5. **Autócrinos**
    a. Liberados por uma célula
    b. Atuam **na própria célula que os produziu**
6. **Citocinas**
    a. Peptídeos secretados por células
    b. Podem atuar como:
        i. autócrinos
        ii. parácrinos
        iii. endócrinos
    c. Ex.: interleucinas

Adipocinas: citocinas produzidas por adipócitos (ex.: leptina)

2. Funções gerais do sistema endócrino

Os hormônios regulam praticamente todas as funções do corpo:

- metabolismo
- crescimento e desenvolvimento
- equilíbrio hidroeletrolítico
- reprodução
- comportamento

Exemplos

- **GH** → crescimento corporal
- **Tiroxina (T4)** → acelera metabolismo
- **Insulina** → uso de glicose
- **Hormônios sexuais** → desenvolvimento sexual

3. Estrutura química dos hormônios

Existem **3 classes principais**:

1. Hormônios proteicos e peptídicos

Exemplos:

- hormônios da hipófise
- insulina
- glucagon
- paratormônio

Características:

- hidrossolúveis
- armazenados em vesículas
- liberados por **exocitose (celula libera substancias para fora da celula)**

Síntese: RER

1. pré-pró-hormônio
2. pró-hormônio
3. hormônio ativo

2. Hormônios esteroides

Derivados do **colesterol**

Sintese comeca na mitocondria e termina no REL

Produzidos por:

- córtex adrenal
- ovários
- testículos
- placenta

Características:

- **lipossolúveis**
- **não são armazenados**
- difundem pela membrana após síntese

3. Hormônios derivados da tirosina

Incluem:

Hormônios da tireoide lipossoluvel

- tiroxina (T4)
- triiodotironina (T3)

Catecolaminas

- Adrenalina hidrossoluveis
- Noradrenalina hidrossoluveis

Características:

- produzidos por modificação do aminoácido **tirosina**

4. Secreção hormonal

Velocidade de ação dos hormônios

Pode variar muito:

Hormônio	Início da ação
Adrenalina	segundos
GH	horas
Tiroxina	dias a meses

Concentração no sangue

Extremamente pequena:

- **picogramas a microgramas por mL**

Mesmo assim exercem **efeitos muito potentes**.

5. Controle da secreção hormonal

Feedback negativo

Principal mecanismo de controle.

Funcionamento:

1. Hormônio é liberado
2. Atua no tecido-alvo
3. Produto da ação **inibe nova secreção**

Função:

- evitar **hipersecreção**

Feedback positivo

Mais raro.

Exemplo:

- **pico de LH antes da ovulação**

Sequência:

1. estrogênio ↑
2. estimula hipófise
3. LH ↑
4. LH estimula mais estrogênio

Depois volta ao **feedback negativo**.

6. Variações cíclicas da secreção hormonal

A liberação hormonal pode variar conforme:

- **ciclo circadiano**
- sono
- idade
- estações do ano
- desenvolvimento

Exemplo:

- **GH aumenta no início do sono**

7. Transporte de hormônios no sangue

Hormônios hidrossolúveis

- peptídeos
- catecolaminas

Características:

- circulam **livres no plasma**
- ação rápida(modifica proteinas já existentes)
- meia-vida curta

Hormônios lipossolúveis

- esteroides
- hormônios tireoidianos

Características:

- transportados **ligados a proteínas plasmáticas**

- formam **reservatórios**
- ação mais prolongada(precisam fazer novas proteinas pra funcionar)

8. Depuração (eliminação) dos hormônios

A concentração hormonal depende de:

1. **taxa de secreção**
2. **taxa de remoção do sangue**

Eliminação ocorre por:

- metabolismo nos tecidos
- captação celular
- excreção hepática (bile)
- excreção renal (urina)

9. Receptores hormonais

A ação hormonal começa pela **ligação ao receptor específico**.

Células que **não possuem receptor → não respondem ao hormônio**.

Localização dos receptores

1 **Membrana celular**

- hormônios peptídicos
- catecolaminas

2 **Citoplasma**

- hormônios esteroides

3 **Núcleo**

- hormônios tireoidianos

10. Regulação dos receptores

Down-regulation

Diminuição do número de receptores.

Causa:

- exposição prolongada ao hormônio

Resultado:

- menor resposta celular

Up-regulation

Aumento do número de receptores.

Resultado:

- maior sensibilidade ao hormônio

Sinalização Intracelular Após Ativação do Receptor Hormonal

1. Formação do Complexo Hormônio–Receptor

- Quase todos os hormônios atuam formando **complexo hormônio-receptor**.
- Esse complexo:
  - altera a **função do receptor**
  - inicia **sinais intracelulares**
  - gera a **resposta celular**

Tipos de Receptores Hormonais

1. Receptores Ligados a Canais Iônicos

Mecanismo

- Hormônio/neurotransmissor liga-se ao receptor na membrana.
- O receptor **abre ou fecha canais iônicos**.

Íons envolvidos

- Na^+
- K^+
- Ca^{2+}

Resultado

- Alteração do fluxo de íons
- Mudança da atividade da célula

Observação

- Muito comum em **neurotransmissores** (ex.: acetilcolina, norepinefrina).
- Hormônios geralmente atuam **indiretamente** através de proteínas G.

2. Receptores Acoplados à Proteína G (GPCR)

Proteina g e uma proteina ligada a receptores de membrana que, ao ativar gtp, transmite sinais do hormonio para gerar uma resposta rapida dentro da celula.

Estrutura

- 7 segmentos transmembrana
- Acoplados à **proteína G trimérica**:

- subunidade **α**
- subunidade **β**
- subunidade **γ**

Estado Inativo

- proteína G ligada a **GDP**

Ativação

1. Hormônio liga-se ao receptor
2. Mudança de conformação do receptor
3. **GDP → GTP**
4. Subunidade **α se separa**
5. Ativa proteínas intracelulares

Efeitos celulares

- abertura ou fechamento de **canais iônicos**
- ativação ou inibição de **enzimas**
- **transcrição gênica**

Tipos de proteína G

- **Gs (estimuladora)** → aumenta atividade enzimática
- **Gi (inibitória)** → diminui atividade enzimática

Desativação

- GTP → GDP
- proteína G volta ao estado **inativo**

3. Receptores Ligados a Enzimas

Características

- atravessam a membrana **uma única vez**
- parte externa → ligação ao hormônio
- parte interna → **atividade enzimática**

Mecanismo

1. Hormônio liga-se ao receptor
2. Ativação da enzima intracelular
3. Início da sinalização celular

Exemplo: Receptor de Leptina

- hormônio produzido pelo **tecido adiposo**
- regula **apetite e balanço energético**

Via de sinalização

- ativação da **JAK2 (Janus kinase)**
- fosforilação de proteínas **STAT**
- ativação da **transcrição gênica**
- síntese de proteínas

Outras vias ativadas

- MAPK
- PI3K

Efeitos

- rápidos → ativação enzimática
- lentos → síntese proteica

4. Receptores Hormonais Intracelulares

Hormônios envolvidos

- **Esteroides**
- **Hormônios tireoidianos**
- **Vitamina D**
- **Retinoides(vitamina a)**

Característica

- hormônios **lipossolúveis**

- atravessam facilmente a **membrana celular**

Mecanismo

1. Hormônio entra na célula
2. Liga-se ao receptor **citoplasmático ou nuclear**
3. Forma complexo hormônio-receptor
4. Liga-se ao **DNA (elemento de resposta hormonal)**
5. Regula a **transcrição gênica**

Resultado

- produção de **mRNA**
- síntese de **novas proteínas**

Tempo de ação

- **lento** (minutos, horas ou dias)

Sistemas de Segundo Mensageiro

Conceito

O hormônio ativa o receptor, e a resposta celular é mediada por **segundos mensageiros intracelulares**.

Principais:

1. **AMPc**
2. **Ca^{2+} / Calmodulina**
3. **IP3 e DAG**

1. Sistema Adenilil Ciclase – AMPc

Mecanismo

1. Hormônio liga-se ao receptor
2. Ativa **proteína Gs**
3. Ativação da **adenilil ciclase**
4. ATP → **AMPc**

Função do AMPc

Ativar **proteína quinase dependente de AMPc (PKA)**.

PKA:

- fosforila proteínas
- desencadeia respostas celulares.

Cascata Enzimática

Pequena quantidade de hormônio → **grande amplificação da resposta**.

Efeitos celulares possíveis

- síntese de hormônios
- secreção celular
- contração ou relaxamento muscular
- alteração da permeabilidade celular

Inibição

Se receptor acoplado à **Gi**:

- inibe adenilil ciclase
- ↓ AMPc

2. Sistema Fosfolipídeo da Membrana (IP3 e DAG)

Enzima envolvida

Fosfolipase C

Reação

PIP2 →

- **IP3 (inositol trifosfato)**
- **DAG (diacilglicerol)**

Funções

IP3

- libera **Ca^{2+}** do retículo endoplasmático

DAG

- ativa **proteína quinase C (PKC)**

Efeitos

- contração muscular lisa
- secreção celular
- modulação metabólica

Outro produto

- DAG gera **ácido araquidônico**
- precursor das **prostaglandinas**

3. Sistema Cálcio – Calmodulina

Ativação

Entrada de **Ca^{2+} na célula** por:

- abertura de canais por **despolarização**
- ativação por **hormônios**

Mecanismo

1. Ca^{2+} liga-se à **calmodulina**
2. Calmodulina muda de forma
3. Ativa **proteinocinases**

Efeitos

- fosforilação de proteínas
- respostas celulares específicas

Exemplo

Ativação da **miosina quinase** → contração do **músculo liso**

Concentração de Cálcio Intracelular

Normal:

- 10^{-8} a 10^{-7} mol/L

Ativação da calmodulina:

- 10^{-6} a 10^{-5} mol/L

Ideia Central da Sinalização Hormonal

Hormônio → Receptor → Segundo mensageiro → Cascata enzimática → Resposta celular.

Isso permite:

- **Amplificação do sinal**
- **Especificidade por tecido**
- **Regulação precisa das funções corporais**

Hormônios que Atuam Principalmente Sobre a Maquinaria Genética da Célula

Esses hormônios **modificam diretamente a expressão gênica**, controlando a **síntese de proteínas** que irão alterar a função celular.

Principais grupos:

- **Hormônios esteroides**
- **Hormônios tireoidianos**

Característica geral:

- **Ação lenta**
- Envolve **transcrição gênica e síntese proteica**

1. Hormônios Esteroides e Síntese de Proteínas

Características

- Lipossolúveis

- Atravessam facilmente a **membrana celular**
- Atuam em **receptores intracelulares**

Sequência de Ação

1 **Difusão pela membrana celular**

- Hormônio entra no **citoplasma**

2 **Ligação ao receptor citoplasmático**

- Formação do **complexo hormônio–receptor**

3 **Migração para o núcleo**

4 **Ligação ao DNA**

- ligação a regiões específicas do DNA
- ativação da **transcrição gênica**

5 **Produção de mRNA**

6 **Tradução nos ribossomos**

- formação de **novas proteínas**

Função das Proteínas Produzidas

As proteínas formadas podem atuar como:

- **enzimas**
- **proteínas transportadoras**
- **proteínas estruturais**

Essas proteínas produzem a **resposta celular final**.

Exemplo: Aldosterona

Produzida no **córtex adrenal**.

Ação nas células renais

1. Aldosterona entra nas **células dos túbulos renais**
2. Liga-se ao **receptor mineralocorticoide**
3. Ativa síntese de proteínas

Efeito fisiológico

- ↑ reabsorção de **Na^+**
- ↑ secreção de **K^+**

Tempo de ação

- início ≈ **45 minutos**
- pode durar **horas ou dias**

Comparação com outros hormônios

Hormônios esteroides:

- ação **lenta**
- dependem de **síntese proteica**

Hormônios peptídicos ou catecolaminas:

- ação **rápida**
- atuam por **segundos mensageiros**

Exemplos:

- vasopressina
- norepinefrina

2. Hormônios da Tireoide e Ativação Gênica

Principais hormônios:

- **Tiroxina (T4)**

- **Tri-iodotironina (T3)**

Mecanismo de ação

1 Hormônio entra na célula
2 Liga-se a **receptores nucleares**
3 Receptores atuam como **fatores de transcrição**
4 Ativam **genes específicos**
5 Produção de **mRNA**
6 Síntese de proteínas

Características Importantes

1. Aumento da síntese proteica

- ativação de **100 ou mais proteínas intracelulares**

Grande parte dessas proteínas são:

- **enzimas metabólicas**

Consequência:

➡ Aumento da atividade metabólica celular

2. Efeito prolongado

Após ligação ao receptor nuclear:

- ação pode durar **dias ou semanas**

Ideia Central

Hormônios como **esteroides e tireoidianos** atuam principalmente:

Hormônio → receptor intracelular → DNA → mRNA → **síntese de proteínas → resposta celular**

Esse mecanismo explica:

- ação **mais lenta**
- efeitos **duradouros**
- regulação profunda do **metabolismo celular**

Hormônios Hipofisários e Controle pelo Hipotálamo — Resumo Esquemático

1. Hipófise (Pituitária)

Características gerais

- Pequena glândula endócrina
- ~ **1 cm de diâmetro**
- **0,5 – 1 g de peso**
- Localizada na **sela túrcica** (base do cérebro)
- Conectada ao **hipotálamo pelo pedúnculo hipofisário**

Divisão funcional

1. **Adeno-hipófise (hipófise anterior)**
2. **Neuro-hipófise (hipófise posterior)**
3. **Parte intermediária(avascular) msh**
    a. pouco desenvolvida em humanos

2. Origem embrionária

Parte	Origem

Adeno-hipófise	Bolsa de Rathke (epitélio faríngeo)
Neuro-hipófise	Tecido neural do hipotálamo

Consequência:

- Adeno-hipófise → **natureza epitelial**
- Neuro-hipófise → **características neurais (células gliais)**

3. Hormônios da Hipófise Anterior (Adeno-hipófise)

Secretados por **6 hormônios principais**

Hormônios e funções

1. GH (Hormônio do Crescimento)

- promove crescimento corporal
- aumenta síntese proteica
- estimula multiplicação celular

2. ACTH (Adrenocorticotrófico)

- estimula **córtex adrenal**
- regula metabolismo de:
  - glicose
  - proteínas
  - gorduras

3. TSH (Tireotrópico)

- estimula **tireoide**
- secreção de:
  - T3
  - T4
- controla metabolismo celular

4. Prolactina (PRL)

- desenvolvimento da **glândula mamária**
- produção de leite

5. FSH

- crescimento dos **ovários e testículos**

6. LH

- atividade hormonal e reprodutiva das gônadas

4. Tipos Celulares da Adeno-hipófise

Tipo celular	Hormônio
Somatotropos	GH
Corticotropos	ACTH
Tireotropos	TSH
Gonadotropos	LH e FSH
Lactotropos	Prolactina

Distribuição aproximada:

- **Somatotropos:** 30–40%
- **Corticotropos:** ~20%
- **Outros:** 3–5% cada

Observação:

Somatotropos = **acidofílicos**

Tumores que produzem GH → **tumores acidofílicos**

5. Hormônios da Hipófise Posterior (Neuro-hipófise)

A neuro-hipófise **não produz hormônios**.

Ela apenas **armazena e libera hormônios produzidos no hipotálamo**.

Produzidos nos núcleos:

- **Núcleo supraóptico**
- **Núcleo paraventricular**

Hormônios:

1. ADH (Vasopressina)

Função:

- diminui excreção de água pelos rins
- controla equilíbrio hídrico

2. Ocitocina

Funções:

- ejeção do leite
- contrações uterinas no parto

6. Controle Hipotalâmico da Hipófise

O **hipotálamo controla quase toda a secreção hipofisária**.

Se a hipófise for separada do hipotálamo:

- secreção hormonal **cai drasticamente**
- exceção → **prolactina(nao depende de estimulo do hipotalamo para ser produzida, ela depende principalmente da supressao hipotalamica que desaparece com a separação.**

7. Tipos de Controle

1. Controle da Neuro-hipófise

Tipo de controle:

Controle neural

Fluxo:

Hipotálamo → neurônios → axônios → neuro-hipófise → liberação hormonal

2. Controle da Adeno-hipófise

Tipo de controle:

Hormonal

Hipotálamo produz:

- **Hormônios liberadores**
- **Hormônios inibidores**

Transporte pelo:

Sistema porta hipotálamo-hipofisário

Fluxo:

Hipotálamo

↓

Eminência mediana

↓

Sistema porta

↓

Adeno-hipófise

8. Hormônios Hipotalâmicos

Hormônio	Função
TRH	estimula TSH
CRH	estimula ACTH
GHRH	estimula GH
Somatostatina (GHIH)	inibe GH
GnRH	estimula LH e FSH
PIH (dopamina)	inibe prolactina

Observação importante:

A **prolactina é controlada principalmente por inibição** (dopamina).

9. Sistema Porta Hipotálamo-Hipofisário

Função:

Transportar hormônios hipotalâmicos diretamente para a hipófise anterior.

Sequência:

Artérias hipotalâmicas

↓

Capilares da eminência mediana

↓

Veias porta hipotalâmicas

↓

Sinusoides da hipófise anterior

10. Hipotálamo como Centro Integrador

O hipotálamo recebe sinais de:

- sistema nervoso
- emoções
- dor
- sistema límbico
- odores
- concentração de nutrientes
- eletrólitos
- hormônios
- equilíbrio hídrico

Função:

Integrar essas informações e **regular a secreção hormonal do organismo**.

11. Hormônio do Crescimento (GH)

Características:

- proteína
- **191 aminoácidos**
- peso molecular ~22.000

Funções principais:

- crescimento de quase todos os tecidos(exceto snc, eritrocitos, tecidos que nao possuem receptores para igf 1)
- aumento da divisão celular
- aumento do tamanho das células
- diferenciação celular
- crescimento ósseo
- crescimento muscular

Importante:

Depois do **fechamento das epífises**:

- ossos **não crescem mais**
- tecidos moles ainda podem crescer

Hormônio do Crescimento (GH) – Resumo Esquemático

1. Efeitos Metabólicos Gerais do GH

O **hormônio do crescimento (GH)** exerce três grandes efeitos metabólicos:

1 **Aumento da síntese de proteínas**

2 **Aumento da utilização de gorduras como energia**

3 **Redução da utilização de glicose**

➡ Resultado geral:

- ↑ massa corporal **magra**
- ↑ uso de **gordura**
- **poupança de glicose**

2. GH e Deposição de Proteínas

O GH promove **anabolismo proteico**.

Mecanismos

1. ↑ Transporte de aminoácidos para dentro das células(a insulina ativa transportadores de aminoacidos)

- Aumenta entrada de aminoácidos

- ↑ matéria-prima para síntese proteica

2. ↑ Tradução do RNA

- Ribossomos produzem mais proteínas

3. ↑ Transcrição do DNA

- Mais RNA produzido
- ↑ produção de proteínas (efeito após 24–48h)

4. ↓ Catabolismo de proteínas

- GH usa **gordura como energia**
- proteínas são **poupadas**

✔ Resultado final:

➡ ↑ captação de aminoácidos

➡ ↑ síntese proteica

➡ ↓ degradação proteica

. GH e Metabolismo das Gorduras

O GH promove **lipólise**.(hormonios que estimulam lipolise: catecolaminas, glucagon, cortisol)

Efeitos

- ↑ mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo
- ↑ ácidos graxos no sangue
- ↑ conversão em **Acetil-CoA**
- gordura passa a ser **principal fonte de energia**

✔ Consequência:

➡ ↑ massa magra

➡ ↓ utilização de glicose

Excesso de GH

Pode provocar:

- ↑ mobilização extrema de gordura
- ↑ produção de **ácido acetoacético**
- **Cetose(ocorre quando o corpo comecar a usar gordura como principal fonte de energia em vez de glicose, resultando na produção de corpos cetonicos\) a cetoacidose e perigosa, eu tenho excesso de corpos cetonicos, sangue acido, risco de vida.**

As enzimas so corpo so funciona corretamente em ph 7,35-7,45

Também pode causar:

➡ esteatose hepática (gordura no fígado) nem todos os acidos graxos podem ser oxidados ou transformado em energia, o excesso é armazenado no figado.

4. GH e Metabolismo dos Carboidratos

O GH possui efeito **diabetogênico**.(aumentar glicose no sangue)

Efeitos principais

1 ↓ captação de glicose pelos tecidos (músculo e gordura)

2 ↑ produção de glicose pelo fígado (gliconeogênese)

3 ↑ secreção de insulina

➡ Isso gera **resistência à insulina(gh alto com mais gordura circulante a insulina tem dificuldade de agir, prejudica sinal da insulina, glicose nao entra direito, resistencia a insulina**

Resultado:

- ↑ glicose no sangue

- ↑ insulina compensatória

✔ Situação semelhante ao:

➡ **diabetes tipo 2**

5. GH Precisa de Insulina para Promover Crescimento

O GH **não funciona sozinho**.(a insulina é necessaria para o gh promover crecimento pq permite que os tecidos usem glicose e aminoacidos para a sintese proteica e o igf 1) a insulina estimula a sintese hepatica de igf 1

Para ocorrer crescimento são necessários:

- **insulina**
- **carboidratos**
- **aminoácidos**
- **energia**

Funções da insulina nesse processo:

- ↑ transporte de glicose
- ↑ transporte de aminoácidos
- fornece **energia para crescimento**
- **Estimula sintese de igf 1**

6. GH e Crescimento Ósseo

O efeito mais evidente do GH é no **esqueleto**.

Ações

1 ↑ deposição de proteínas em células ósseas

2 ↑ multiplicação de **condrócitos e osteoblastos**

3 conversão de **cartilagem em osso**

7. Tipos de Crescimento Ósseo

1 Crescimento em comprimento

Ocorre nas **cartilagens epifisárias**.

Processo:

cartilagem nova(serve como molde) → ossificação → osso alonga

Após adolescência:

➡ **fusão das epífises**

➡ crescimento em comprimento **cessa**

2 Crescimento em espessura

Ocorre por ação de:

- **osteoblastos** → formam osso
- **osteoclastos** → reabsorvem osso

Se formação > reabsorção:

➡ **osso fica mais espesso**

Isso pode ocorrer **durante toda a vida**.

8. GH Atua por Meio das Somatomedinas (IGF)

Grande parte dos efeitos do GH ocorre através das **somatomedinas**.

Produção

GH estimula o **fígado** a produzir:

➡ IGF (fatores de crescimento semelhantes à insulina)

Principal:

➡ IGF-1 (Somatomedina C)-

Funções do IGF-1

- crescimento ósseo
- proliferação celular
- síntese de proteínas
- crescimento tecidual

Exemplo clínico

Alguns tipos de **nanismo** ocorrem quando:

- GH está **normal**
- mas **IGF-1 é baixo**

Exemplo:

➡ pigmeus africanos

9. Meia-vida dos Hormônios

GH

- meia-vida: ≈ **20 minutos**
- ação rápida

IGF-1

- meia-vida: ≈ **20 horas**

- ação prolongada

➡ prolonga os efeitos do GH

10. Regulação da Secreção do GH

Característica

Secreção **pulsátil(nao é liberado de forma continua)**

Estímulos para secreção

- jejum
- hipoglicemia
- exercício
- estresse
- trauma
- excitação
- **Grelina- hormonio produzido pelo estomago, estimula o apetite**
- **sono profundo**

O GH aumenta principalmente:

➡ nas primeiras 2 horas de sono profundo

Níveis plasmáticos

Adultos:

- **1,6 – 3 ng/mL**

Crianças/adolescentes:

- **≈ 6 ng/mL**

Jejum prolongado:

- pode chegar a **50 ng/mL**

11. GH e Estado Nutricional

A secreção de GH aumenta quando há:

- **deficiência proteica**
- **jejum prolongado**

Exemplo:

 Kwashiorkor (desnutrição proteica)

- GH muito elevado
- mas crescimento prejudicado

Motivo:

➡ falta proteína para formar tecidos

12. Ideia Central do GH

O GH atua como um **hormônio poupador de proteínas**:

✔ aumenta proteínas

✔ usa gordura como energia

✔ reduz uso de glicose

Resultado:

➡ crescimento corporal e aumento da massa magra

Fatores que Regulam o Hormônio do Crescimento (GH)

A secreção do **GH (hormônio do crescimento)** é controlada principalmente pelo **hipotálamo** e ocorre de forma **pulsátil**.

1. Fatores que Estimulam a Secreção de GH

Hormônios estimuladores

- **GHRH (Hormônio liberador de GH)** – produzido no hipotálamo
- **Grelina** – produzida no estômago

Condições metabólicas

- **Hipoglicemia** (baixa glicose)
- **Jejum**
- **Deficiência de proteínas**
- **Baixos níveis de ácidos graxos no sangue**

Condições fisiológicas

- **Sono profundo** (principalmente nas primeiras 2 horas)
- **Exercício físico**
- **Estresse**
- **Trauma**
- **Excitação emocional**

✔ Resumindo:
O GH aumenta quando o organismo precisa **mobilizar energia ou estimular crescimento**.

2. Fatores que Inibem a Secreção de GH

Hormônios inibidores

- **Somatostatina (GHIH)** – produzida no hipotálamo
- **IGF-1 (somatomedina C)** – feedback negativo

Condições metabólicas

- **Hiperglicemia** (glicose alta)
- **Altos níveis de ácidos graxos**
- **Alimentação rica em carboidratos**
- **Excesso de GH ou IGF-1**

✔ Resumindo:
O GH diminui quando **já há energia suficiente no organismo**.

3. Esquema Rápido para Memorização

Estimula GH

- GHRH
- Grelina
- Hipoglicemia
- Jejum
- Exercício
- Sono profundo
- Estresse
- Trauma
- Deficiência proteica

Inibe GH

- Somatostatina
- IGF-1

- Hiperglicemia
- Ácidos graxos elevados
- Alimentação rica em carboidratos

Controle da Secreção do Hormônio do Crescimento (GH) – Resumo Esquemático

1. Controle Hipotalâmico do GH

A secreção do **GH** é controlada pelo **hipotálamo**, que libera dois hormônios reguladores transportados para a **adenohipófise** pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário.

Hormônios reguladores

1 GHRH (Hormônio Liberador do GH)

- Estimula a secreção de GH
- Polipeptídeo com **44 aminoácidos**

2 Somatostatina (GHIH)

- Inibe a secreção de GH
- Polipeptídeo com **14 aminoácidos**

2. Origem Hipotalâmica

GHRH

Produzido principalmente no:

➡ núcleo ventromedial do hipotálamo

Esse núcleo também controla:

- **fome**
- **saciedade**
- resposta à **glicose sanguínea**

Portanto, o **estado nutricional** influencia a secreção de GH.

Somatostatina

Produzida em **outras áreas do hipotálamo** próximas.

Função:

➡ inibir a liberação de GH

3. Influência do Sistema Nervoso

Sinais do cérebro também modulam a secreção de GH.

Neurotransmissores que **aumentam GH**:

- **catecolaminas**
- **dopamina**
- **serotonina**

Esses sinais estão ligados a:

- emoções
- estresse
- trauma

4. Mecanismo de Ação do GHRH na Hipófise

O **GHRH** atua nas células somatotróficas da **adenohipófise**.

Etapas

1 GHRH liga-se a receptores na membrana celular
2 ativa **adenilil ciclase**
3 aumenta **AMPc**

Efeitos

Curto prazo

- ↑ entrada de **Ca^{2+}**
- fusão de vesículas
- liberação de **GH no sangue**

Longo prazo

- ↑ **transcrição gênica**
- ↑ **síntese de GH**

5. Feedback Negativo

Quando o **GH aumenta no sangue**, ocorre:

➡ redução da secreção de GH

Possíveis mecanismos:

- ↓ GHRH
- ↑ somatostatina

Esse é um **feedback negativo hormonal típico**.

6. Principal Fator Regulador do GH

O **estado nutricional dos tecidos**, principalmente:

➡ **nível de proteínas no organismo**

Situações que aumentam GH

- jejum prolongado
- deficiência proteica
- exercício intenso
- aumento da necessidade de proteínas

Função do GH nessas situações:

✔ estimular **síntese proteica**
✔ **poupar proteínas**
✔ promover **crescimento tecidual**

7. Alterações na Secreção de GH

Pan-hipopituitarismo

Redução da secreção de **todos os hormônios da hipófise anterior**.

Causas

- t**umores hipofisários**
- **Craniofaringioma**(tumor benigno, problema e a compressao., causado por restos embrionarios da bolsa de rathe
- **tumor cromófobo**(nao funcionante, compressao causas redução de hormonios
- **trombose dos vasos hipofisários** (ex.: pós-parto) Durante a gravidez, a hipófise anterior aumenta de tamanho porque há estímulo prolongado dos estrogênios, que promovem **hiperplasia e hipertrofia das células l**actotróficas (produtoras de prolactina), preparando o organismo para a lactação; esse crescimento eleva o volume e a atividade metabólica da glândula, sem que haja um aumento proporcional da irrigação sanguínea, tornando-a mais sensível à redução de fluxo. No pós-parto, se ocorre hemorragia com queda da pressão arterial, a perfusão da hipófise diminui, o que, associado ao estado pró-coagulante da gestação e à lentidão do fluxo no sistema porta hipotalâmico-hipofisário, favorece a formação de trombos nesses vasos, levando à isquemia e possível

necrose da adeno-hipófise (síndrome de Sheehan), com consequente deficiência de vários hormônios hipofisários.

Efeitos no adulto

- **hipotireoidismo**
- ↓ glicocorticoides
- perda das **funções sexuais**
- letargia
- **ganho de peso**

8. Nanismo Hipofisário

Causa principal:

➡ deficiência de GH na infância

Características

- crescimento muito reduzido
- proporções corporais **normais**
- atraso da puberdade

Em alguns casos:

- GH normal
- **deficiência de IGF-1 (somatomedina C)**

9. Tratamento com GH Humano

Hoje o **GH humano** é produzido por:

➡ tecnologia de DNA recombinante
(usando bactérias como *Escherichia coli*)

Uso terapêutico:

- deficiência de GH
- alguns distúrbios metabólicos

Se tratado **precocemente**, o nanismo por deficiência de GH pode ser **corrigido**.

10. Gigantismo

Causa:

➡ excesso de GH antes da fusão das epífises

Geralmente devido a:

- **tumor hipofisário**

Características

- crescimento exagerado
- altura até **≈ 2,4 m**

Possíveis complicações:

- **hiperglicemia**
- **diabetes mellitus**

11. Acromegalia

Ocorre quando há excesso de GH **após a fusão das epífises**.

Características

- ossos ficam **mais espessos**
- crescimento de **tecidos moles**

Regiões mais afetadas:

- mãos
- pés
- mandíbula
- nariz
- crânio

Outros efeitos:

- aumento da língua
- aumento do fígado
- aumento dos rins
- **cifose**

12. GH e Envelhecimento

A secreção de GH diminui com a idade.

Níveis médios

Idade	GH plasmático
5–20 anos	≈ 6 ng/mL
20–40 anos	≈ 3 ng/mL
40–70 anos	≈ 1,6 ng/mL

Consequências da redução de GH

- ↓ massa muscular
- ↑ gordura corporal
- ↓ síntese de proteínas
- rugas
- ↓ energia

Uso de GH em idosos

Pode causar:

- resistência à insulina
- diabetes
- edema
- síndrome do túnel do carpo
- dores articulares

➡ Por isso **não é recomendado em idosos saudáveis**.

Resumo central

O controle do GH depende principalmente de:

Hipotálamo

- GHRH → estimula GH
- Somatostatina → inibe GH

Estado nutricional

- deficiência proteica ↑ GH

Feedback negativo

- GH elevado ↓ sua própria secreção

Hipófise Posterior (Neuro-hipófise) – Resumo Esquemático

1. Hipófise Posterior e Relação com o Hipotálamo

A **hipófise posterior (neuro-hipófise)** não produz hormônios; ela **armazena e libera hormônios produzidos no hipotálamo**.

Estrutura

Composta principalmente por:

➡ Pituícitos

- células semelhantes às células gliais
- função: **suporte estrutural**

Também contém:

➡ **terminações nervosas** provenientes do hipotálamo.

2. Origem dos Hormônios da Neuro-hipófise

Os hormônios são **sintetizados no hipotálamo** e transportados até a hipófise posterior.

Núcleos hipotalâmicos

Núcleo supraóptico

- produz principalmente **ADH**

Núcleo paraventricular

- produz principalmente **ocitocina**

Obs.: cada núcleo pode produzir pequena quantidade do outro hormônio.

3. Transporte dos Hormônios

Processo:

1 Hormônios são **sintetizados nos corpos celulares** dos neurônios hipotalâmicos
2 Ligam-se a proteínas transportadoras chamadas **neurofisinas**
3 São transportados pelo **axônio**
4 Chegam às terminações nervosas da **neuro-hipófise**
5 São armazenados em **grânulos secretores**

4. Liberação dos Hormônios

Quando **impulsos nervosos** chegam às terminações:

➡ ocorre **exocitose**

Então:

- **ADH e ocitocina** são liberados
- entram nos **capilares da hipófise posterior**

A **neurofisina** também é liberada, mas **não possui função conhecida no sangue**.

5. Hormônios da Hipófise Posterior

1 Hormônio Antidiurético (ADH)

Também chamado:

➡ Vasopressina

Funções principais:

- **reduzir perda de água pelos rins**
- **aumentar pressão arterial (vasoconstrição)**

2 Ocitocina

Funções principais:

- **contração do útero no parto**
- **ejeção do leite nas mamas**

6. Estrutura Química dos Hormônios

ADH e ocitocina são:

➡ **polipeptídeos com 9 aminoácidos**

Eles são **muito semelhantes estruturalmente**, o que explica algumas funções parecidas.

7. Função Fisiológica do ADH

Pequenas quantidades de ADH causam:

➡ **antidiurese (redução da produção de urina)**

Sem ADH

- ductos coletores **impermeáveis à água**
- pouca reabsorção de água
- **urina diluída**
- perda excessiva de água

Com ADH

- ↑ permeabilidade à água
- ↑ reabsorção de água nos rins
- **urina concentrada**
- conservação de água no organismo
-

• 8. Mecanismo de Ação do ADH nos Rins(ductos coletores)

- 1 ADH liga-se a **receptores nas células tubulares**
  2 ativa **adenilil ciclase**
  3 ↑ **cAMP**
- Consequência:
- ➡ inserção de **aquaporinas** CANAIS DE AGUA**)**na membrana celular
- Resultado:
- ↑ passagem de água
- ↑ reabsorção renal

- Tempo de resposta:
- **5–10 minutos**
-

9. Regulação da Secreção de ADH

1 Osmolaridade do líquido extracelular

- Principal mecanismo de controle.

Alta osmolaridade

- (líquidos corporais concentrados)
- ➡ estimula **osmorreceptores**
- Resultado:
- ✔ ↑ secreção de **ADH**
-

Baixa osmolaridade

- (líquidos corporais diluídos)
- ➡ inibe osmorreceptores
- Resultado:
- ✔ ↓ secreção de **ADH**
-

- **Localização dos osmorreceptores(CELULAS ESPECIALIZADAS QUE DETECTAM A OSMOLARIDADE DO SANGUE**

BARORRECEPTORES= PRESSAO (SEIO CAROTIDEO E AORTICO)

- Podem estar:
- no **hipotálamo**
- ou no **organum vasculosum** do terceiro ventrículo
-

10. Volume e Pressão Sanguínea

- Outro importante estímulo para ADH.

Baixo volume sanguíneo (hipovolemia)

- ➡ ↑ secreção de ADH
- Pode aumentar até:
- ✔ **50 vezes o valor normal**

Receptores envolvidos

- **Receptores de distensão dos átrios**
- ativados quando o coração está cheio
- inibem secreção de ADH
- Se o enchimento diminui:
- ➡ ↑ ADH

Barorreceptores

- Localizados em:
- **carótidas**
- **aorta**
- **artérias pulmonares**
- Quando a pressão cai:
- ➡ ↑ secreção de ADH

11. Efeito Vasoconstritor do ADH

- Em concentrações altas, o ADH causa:
- ➡ **vasoconstrição das arteríolas**
- Resultado:
- ↑ pressão arterial
- Por isso o ADH também é chamado:
- ✔ **vasopressina**

-

12. Ideia Central da Neuro-hipófise

- A **hipófise posterior funciona como uma extensão neural do hipotálamo**.
- Ela:
- **não produz hormônios**
- **armazena e libera hormônios hipotalâmicos**
- Hormônios liberados:
- ✔ **ADH (vasopressina)**
  ✔ **Ocitocina**
-
- **Resumo final**
- Hipotálamo
  ↓ (sintetiza hormônios)
- Núcleo supraóptico → **ADH**
  Núcleo paraventricular → **Ocitocina**
- ↓ transporte axonal com **neurofisinas**
- Neuro-hipófise
  ↓
- Liberação no sangue por **exocitose**
-
- **FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DA OCITOCINA – RESUMO ESQUEMÁTICO**
- **1. Contração do útero no parto**
- A **ocitocina** estimula fortemente a **contração do útero grávido**, principalmente no final da gestação.
- Contribui para o **trabalho de parto e nascimento do bebê**.
- **Evidências desse papel:**
- **Hipofisectomia em animais** → trabalho de parto mais **prolongado**.
- **Aumento da ocitocina plasmática** durante o **trabalho de parto**, especialmente na fase final.
- **Estímulo do colo do útero** → envia sinais nervosos ao **hipotálamo** → aumenta a **secreção de ocitocina**.
- **Resultado:**
  → Intensificação das **contrações uterinas** durante o parto.
-

- **2. Ejeção do leite (lactação)**
  A ocitocina tem papel fundamental na **expulsão do leite das mamas**.
- **Mecanismo:**
- **Sucção do mamilo pelo bebê**
- Estímulo sensorial enviado ao **hipotálamo**
- Ativação dos neurônios ocitocinérgicos dos **núcleos paraventricular e supraóptico**
- Liberação de **ocitocina pela neuro-hipófise**
- O hormônio chega às **glândulas mamárias pelo sangue**
- **Ação nas mamas:**
- Contração das **células mioepiteliais** ao redor dos **alvéolos mamários**.
- O leite é empurrado para os **ductos mamários**.
- **Resultado:**
  → **Descida ou ejeção do leite**, ocorrendo cerca de **1 minuto após o início da sucção**.

tireoide – Resumo Esquemático

Localização e características

- Abaixo da **laringe**
- Anterior e lateral à **traqueia**
- Peso: **15–20 g (adultos)**
- Uma das maiores glândulas endócrinas

Hormônios produzidos

Principais:

- **tiroxina (T4)**
- **triiodotironina (T3)**

 Função:

- ↑ **metabolismo corporal**

⚡ Efeitos no metabolismo

- Ausência de hormônios:
  - metabolismo ↓ para **40–50% do normal**
- Excesso de hormônios:
  - metabolismo ↑ em **60–100%**

Regulação hormonal

- Controlada pelo:
  - **TSH (hormônio tireoestimulante)**
- Produzido pela:
  - **hipófise anterior**

Outro hormônio

- **calcitonina**

 Função:

- Regulação do **metabolismo do cálcio**

Funções gerais da tireoide

- Produção de hormônios
- Controle do metabolismo
- Participação na homeostase do cálcio
- Regulação via eixo hipófise–tireoide

Síntese e Secreção dos Hormônios da tireoide

🧪 Proporção de secreção

- **93% → tiroxina (T4)**
- **7% → triiodotironina (T3)**

🔄 Conversão periférica

- T4 → convertida em → **triiodotironina (T3)** nos tecidos
- **➔** Resultado: **T3 é a forma mais ativa no corpo**

⚖️ Importância funcional

- T3 e T4:
  - possuem **mesma função (qualitativamente iguais)**
  - atuam no **metabolismo corporal**

⚡ Diferenças principais

Característica	T3	T4
Potência	**↑ (≈ 4x mais potente)**	↓
Quantidade no sangue	↓	↑
Duração de ação	curta	longa
Velocidade de ação	rápida	lenta

🧠 Ideia-chave

- **T4 = forma de reserva (pró-hormônio)**
- **T3 = forma ativa principal**

 Resumo final (1 linha):
 A tireoide secreta principalmente T4, que é convertida em T3 nos tecidos, sendo o T3 mais potente, rápido e biologicamente ativo.

Anatomia e Fisiologia da tireoide

Estrutura básica

- Formada por:
  - **folículos tireoidianos** (100–300 µm)
- Revestidos por:
  - **células epiteliais cúbicas**

Conteúdo dos folículos

- Preenchidos por:
  - **coloide tireoidiano**

Composição:

- Rica em:
  - **Tireoglobulina (rica em tirosina)**
    - glicoproteína que **armazena T3 e T4**

Dinâmica da secreção

1. Células foliculares:
   a. produzem hormônios → liberam no **coloide**
2. Depois:
   a. coloide é **reabsorvido**
   b. hormônios passam para o **sangue**

Diferencial importante:

- A tireoide **armazena hormônio fora das células** (no coloide)

🩸 Irrigação sanguínea(tireoide tem alta vascularização)

- Fluxo extremamente elevado:
  - ≈ **5x o peso da glândula/minuto**

🔍 Destaque:

- Um dos maiores fluxos do corpo(precisa captar iodo , produzir t3 t4 e liberar esses hormonios rapidamente na circulação
- Comparável ao **córtex adrenal**

🧬 Outras células

- Presença de:
  - **células C (parafoliculares)**

🔍 Função:

- Secretam:
  - **Calcitonina(diminui concentração de calcio no sangue) guarda calcio no osso e baixa no sangue**

⚖️ Função da calcitonina

- Atua na:
  - **regulação do cálcio plasmático**

🔑 Ideias-chave

- Folículo = unidade estrutural e funcional
- Coloide = reserva de hormônios
- Tireoide = única glândula que **armazena hormônio extracelularmente**
- Alta vascularização = liberação rápida para o sangue

🧠 **Resumo final (1 linha):**
A tireoide é formada por folículos cheios de coloide rico em

tireoglobulina, onde os hormônios são armazenados e depois reabsorvidos para o sangue, além de possuir células C que produzem calcitonina.

Iodo e Formação dos Hormônios da tireoide

Necessidade de iodo

- Ingestão necessária:
  - ≈ **50 mg/ano**
  - ≈ **1 mg/semana**
- Prevenção:
  - Sal iodado → **iodeto de sódio + cloreto de sódio**

Destino do iodeto no organismo

1. Absorção:
   a. Pelo **trato gastrointestinal** → sangue
2. Excreção:
   a. Maior parte → **rins**
3. Captação pela tireoide:
   a. ≈ **20%** captado para síntese hormonal

⚡ Captação de iodeto (etapa-chave)

Mecanismo principal

- **simporte sódio-iodeto (Na^+/I^-)**

Características:

- Transporta:
  - **1 iodeto + 2 sódios**
- Ocorre na:
  - membrana basolateral da célula

⚡ Fonte de energia

- **bomba de sódio-potássio (Na^+/K^+-ATPase)**
  - cria gradiente de sódio
  - permite entrada do iodeto contra gradiente

🧲 Concentração de iodeto

- Normal:
  - até **30x maior que no sangue**
- Máxima atividade:
  - até **250x maior**

🔬 Nome do processo:

- **captação de iodeto**

🧠 Regulação

- Principal estímulo:
  - **TSH (hormônio tireoestimulante)**
- Ausência de hipófise:
  - ↓ captação de iodeto

🚚 Transporte para o folículo

- Iodeto sai da célula → folículo via:
  - **pendrina** (Cl^-/I^-)

🧬 Papel da tireoglobulina

- Produzida pelas células tireoidianas:
  - **tireoglobulina**
- Contém:
  - **tirosina**
- Função:

- local onde o **iodo se liga → formação de T3 e T4**

🔑 Ideias-chave

- Iodo é **essencial** para T3 e T4
- Tireoide concentra iodeto ativamente
- Processo depende de **energia e TSH**
- Tireoglobulina = base para síntese hormonal

🧠 **Resumo final (1 linha):**
O iodeto ingerido é absorvido, captado ativamente pela tireoide via simporte Na^+/I^- (estimulado por TSH), concentrado nas células e transportado ao folículo, onde se liga à tireoglobulina para formar hormônios tireoidianos.

Tireoglobulina e Formação de T3 e T4 na tireoide

🧬 1. Produção de tireoglobulina

- Produzida por:
  - células foliculares
- Organelas envolvidas:
  - **retículo endoplasmático**
  - **complexo de Golgi**

🔹 Produto:

- **tireoglobulina** (grande glicoproteína)

🔹 Característica:

- Contém ~**70 resíduos de tirosina**
- Serve como **base para formação hormonal**

⚡ 2. Oxidação do iodeto

- Iodeto (I^-) → iodo ativo (I^0 / I_3^-)

 Enzima:

- **peroxidase tireoidiana**

 Necessita:

- **peróxido de hidrogênio**

 Local:

- membrana apical da célula

 Importante:

- Sem peroxidase → **não há produção hormonal**

🧬 3. Organificação (iodação da tirosina)

- Iodo liga-se à tirosina da tireoglobulina(produzido pelos tireocitos)

 Forma:

- **monoiodotirosina (MIT)**
- **diiodotirosina (DIT)**

 Processo:

- chamado de **organificação**

🔗 4. Acoplamento (formação dos hormônios)

Combinações:

- DIT + DIT →
  - **tiroxina (T4)** (principal)
- MIT + DIT →
  - **triiodotironina (T3)**

- DIT + MIT →
    - **T3 reverso (rT3)** (inativo)

5. Armazenamento

- Hormônios ficam:
    - ligados à **tireoglobulina**
    - dentro do **coloide tireoidiano**

Quantidade armazenada:

- suficiente para **2–3 meses**
- **Se tiver um problema nesse hormonio os sinais so apareceram mais tarde**

6. Característica única

- Tireoide:
    - única glândula que **armazena hormônio extracelularmente**
- Liberação lenta → efeitos demoram a desaparecer

Fluxo resumido (sequência lógica)

1. Tireoglobulina (com tirosina)
2. Iodeto → oxidado (peroxidase)
3. Iodo + tirosina → MIT / DIT
4. Acoplamento → T3 e T4
5. Armazenamento no coloide

Ideias-chave

- Tireoglobulina = “estoque + matriz” hormonal
- Peroxidase = enzima essencial
- T4 é o principal produto

- Grande capacidade de armazenamento

Resumo final (1 linha):
A tireoglobulina funciona como matriz onde o iodo oxidado se liga à tirosina (organificação) e forma T3 e T4 por acoplamento, permanecendo armazenados no coloide por meses.

Liberação e Transporte dos Hormônios da tireoide

1. Liberação de T3 e T4

Etapas principais

Endocitose= entrar na celula

Exocitose= sair da celula

1. **Endocitose do coloide**
    a. Formação de vesículas (pinocitose)
2. **Digestão**
    a. Fusão com **lisossomos**
    b. Enzimas (proteases) degradam a **tireoglobulina**
3. **Liberação hormonal**
    a. Formação de:
        i. tiroxina (T4)
        ii. triiodotironina (T3)
    b. Difusão → sangue (capilares)

♻ 2. Reciclagem do iodo

- MIT e DIT (não viram hormônio)
- Sofrem ação da:

    - **Deiodinase(enzimas que remove atomos de iodo das moleculas da tireoide**

 Resultado:

- Liberação de iodo → reutilização

 Deficiência da enzima:

- perda de iodo → risco de deficiência

3. Secreção hormonal

- **93% → T4**
- **7% → T3**

 Nos tecidos:

- T4 → convertida em T3

 Produção final:

- ≈ **35 µg/dia de T3**

4. Transporte no sangue

Ligação a proteínas plasmáticas

- 99% ligado a:
    - **globulina ligadora de tiroxina (TBG)**
    - **transtirretina (pré-albumina)**
    - **albumina**

 Consequência:

- hormônios circulam **principalmente ligados**

🩸 5. Liberação para tecidos

- T4:
  - lenta (meia-vida ≈ 6 dias)
- T3:
  - rápida (≈ 1 dia)

🧠 Dentro das células:

- ligação a proteínas intracelulares
- armazenamento temporário

⏱⚡ 6. Velocidade e duração da ação

T4 (lenta e duradoura)

- início: **2–3 dias**
- pico: **10–12 dias**
- duração: **semanas**

T3 (rápida)

- início: **6–12 horas**
- pico: **2–3 dias**

🧠 Ideias-chave

- Hormônios são liberados após digestão da tireoglobulina
- Iodo é reciclado eficientemente
- Transporte ocorre ligado a proteínas
- T4 = ação lenta e prolongada
- T3 = ação rápida e mais potente

🔁 Fluxo resumido (sequência)

1. Coloide → endocitose
2. Lisossomos → digestão

3. Liberação de T3/T4
4. Entrada no sangue (ligados a proteínas)
5. Liberação lenta → tecidos
6. Ação metabólica

 Resumo final (1 linha):
 T3 e T4 são liberados após digestão da tireoglobulina, transportados no sangue ligados a proteínas e liberados lentamente nos tecidos, com T3 atuando mais rápido e T4 apresentando efeito mais prolongado.

Funções Fisiológicas dos Hormônios da tireoide

1. Efeito principal

- ↑ **transcrição gênica** no núcleo

- T4 → T3 (intracelular)
- T3 entra no núcleo → liga TR
- Complexo T3-TR troca co-repressores por co-ativadores
- Cromatina abre → RNA polimerase ativa
- ↑ Transcrição gênica → ↑ síntese de proteínas celulares

 Resultado:

- ↑ síntese de:
  - enzimas
  - proteínas estruturais
  - proteínas de transporte

2. Entrada na célula

- **tiroxina (T4)** e **triiodotironina (T3)**
- entram por:

Via de transportadores especializados- t4 é convertido em t3- t3 age nos receptores nucleares- regula metabolismo celular

🔄 3. Conversão hormonal

- T4 → convertida em → **triiodotironina (T3)**

🔹 Importante:

- T3 = forma **mais ativa**

🧬 4. Ação no núcleo

- T3 liga-se ao:
  - receptor nuclear
- Forma complexo com:
  - **receptor de retinoide X (RXR)**

🔹 Local:

- DNA (elementos de resposta hormonal)

⚙️ 5. Efeito molecular

- ↑ formação de:
  - **RNA mensageiro (mRNA)**
- → tradução → proteínas

🔥 6. Resultado final

- ↑ atividade celular global
- ↑ metabolismo
- ↑ função de praticamente todos os tecidos

🔁 Fluxo resumido

T4 → T3 → receptor nuclear → DNA → mRNA → proteínas → ↑ função celular

Conversão de Hormônios da tireoide

🔄 1. Conversão periférica

- **tiroxina (T4)** → perde 1 iodo → **triiodotironina (T3)**

📍 Ocorre:

- antes da ação nos tecidos

⚡ 2. Forma ativa

- T3 = **principal forma biologicamente ativa**

🧲 3. Afinidade pelos receptores

- Receptores intracelulares têm:
  - ↑ afinidade por **T3**

📌 Consequência:

- **90%** dos hormônios ligados aos receptores = **T3**

🧠 4. Importância funcional

- Mesmo sendo mais secretado:
  - T4 atua como **pró-hormônio**
- T3 é quem realmente:
  - ativa **transcrição gênica**

□ Fluxo resumido

T4 → conversão → T3 → ligação ao receptor → ação celular

□ **Resumo final (1 linha):**
A maior parte do T4 é convertida em T3 nos tecidos, sendo o T3 a forma ativa que se liga aos receptores e exerce os efeitos biológicos.

Ativação de Receptores Nucleares pelos Hormônios Tireoidianos

1 Ligação ao DNA

- Receptores de hormônio tireoidiano:
  - Ligados ao **DNA** ou próximos a ele
  - Formam **heterodímero com RXR** (receptor de retinoide X) nos elementos de resposta hormonal
- Ligação do hormônio → **ativação do receptor** → inicia **transcrição gênica**

2 Produção de proteínas

- Aumento da síntese de **RNA mensageiro (mRNA)**
- Tradução nos **ribossomos** → centenas de proteínas intracelulares
- Intensidade variável: algumas proteínas aumentam ligeiramente, outras até **6x**
- Função: muitas ações do hormônio dependem dessas novas **enzimas e proteínas estruturais**

3 Efeitos não genômicos

- Rápidos (minutos), independentes da transcrição gênica
- Observados em: coração, hipófise, tecido adiposo
- Locais de ação: membrana plasmática, citoplasma, mitocôndrias
- Funções:

- Regulação de **canais iônicos**
- **Fosforilação oxidativa**
- Ativação de **mensageiros secundários** (AMPc, cascatas de proteinocinases)- mensageiros secundarios sao moleculas dentro da celula que transmitem sinais recebidos para o inteiror da celula

 Resumo final (1 linha):
Hormônios tireoidianos atuam **genômica e não genômica**, modulando proteínas e sinalizações celulares para controlar funções metabólicas e excitabilidade tecidual.

Hormônios Tireoidianos e Metabolismo Celular

- **Aumento da atividade metabólica** em quase todos os tecidos
- **Metabolismo basal (TMB)**: ↑ 60% a 100% em excesso hormonal
- **Energia**: acelera utilização de alimentos para produção de ATP
- **Proteínas**: síntese ↑, catabolismo ↑ → turnover proteico elevado
- **Crescimento**: aumenta em jovens
- **Sistema nervoso e endócrino**: estímulo das funções mentais e de outras glândulas

 Resumo final (1 linha):
Hormônios tireoidianos **aumentam metabolismo, crescimento, turnover proteico(renovacao da proteinas, sintese e degradação) e estimulam SNC e glândulas endócrinas**.

Efeito dos Hormônios Tireoidianos nas Mitocôndrias

- **T4 e T3** → aumento do **número** e **tamanho** das mitocôndrias
- **Superfície mitocondrial** ↑ proporcional ao aumento do metabolismo
- **Função**: mais mitocôndrias → ↑ produção de ATP → mais energia para funções celulares
- Observação: aumento mitocondrial pode ser **causa e/ou consequência** da maior atividade celular

 Resumo 1 linha:
 Hormônios tireoidianos **incrementam número e atividade das mitocôndrias**, elevando a produção de ATP e sustentando o metabolismo celular.

Hormônios Tireoidianos e Transporte Ativo de Íons

- **Enzima estimulada:** Na^+-K^+-ATPase
- **Efeito:** ↑ transporte de Na^+ e K^+ através das membranas celulares
- **Consequência:** ↑ gasto de energia → ↑ produção de calor(a bomba gasta energia e a utilização de atp libera energia- parte dela vira calor
- **Adicional:** Hormônios tireoidianos aumentam a **permeabilidade das membranas ao Na^+**, reforçando a ativação da bomba e o termogênese

 Resumo 1 linha:
 Hormônios tireoidianos aumentam o transporte ativo de íons e a produção de calor, contribuindo para o **aumento do metabolismo basal**.

Efeito do Hormônio Tireoidiano no Crescimento

- **Função geral:** Promove crescimento e desenvolvimento corporal e cerebral
- **Importância em animais:** Essencial para metamorfose de girinos em sapos
- **Em crianças humanas:**
    - **Hipotireoidismo:** Crescimento lento e atraso no desenvolvimento cerebral
    - **Hipertireoidismo:** Crescimento esquelético rápido, epífises fecham precocemente → altura final pode ser menor
- **Desenvolvimento cerebral: T3 controla a expressão de genes que guiam a formação e maturação dos neurônios(conduz impulsos de forma eficiente)**
    - Essencial durante vida fetal e primeiros anos pós-natais

- Deficiência grave → retardo mental permanente sem tratamento precoce

Resumo 1 linha:
Hormônios tireoidianos regulam crescimento corporal e cerebral(aumenta a expressaõ de genes ligados a produção de proteinas e enzimas metabolicas); sua deficiência ou excesso prejudica o desenvolvimento adequado.

Efeitos dos Hormônios Tireoidianos nas Funções Corporais

1. Metabolismo de Carboidratos(o T3 acelera o metabolismo dos carboidratos ao aumentar simultaneamente a captação, utilização e produção de glicose. Turnover= velocidade com que uma substancia é produzida e utilizada

- Estimula:
  - Captação rápida de glicose pelas células
  - Glicólise e gliconeogênese
  - Absorção intestinal de glicose
  - Secreção de insulina
- Resultado: aumento geral da atividade das enzimas metabólicas

2. Metabolismo de Gorduras(acelera o metabolismo e aumenta a queima de gordura lipolise)

- Mobiliza lipídios do tecido adiposo → reduz gordura corporal
- Aumenta ácidos graxos livres no plasma e sua oxidação
- Diminui colesterol, triglicerídeos e fosfolipídios plasmáticos(figado remove mais colesterol
- Aumenta excreção de colesterol via bile (mais receptores LDL no fígado)
- Hipotireoidismo → acúmulo de lipídios e risco de aterosclerose(diminui a expressao de receptores hepaticos de ldl, e com isso o ldl aumenta no sangue

Colesterol

Componente da membrana celular(regula a fluidez da membrana)

Precursor de hormonios esteroides

Produçaõ de vitamina d

Formação de sais biliares(essenciais para digerir e absorver gorduras corretamente.)

Presente na mielina(condução rapida dos impulsos)

O colesterol em excesso causa aterosclerose pq o ldl se deposita e oxida na parede das arterias gerando inflamação e formação de placas que obstruem o fluxo sanguineos

lDL (colesterol “ruim”)

- Leva colesterol **do fígado → tecidos**
- Em excesso → **aterosclerose**

HDL (colesterol “bom”)

- Remove colesterol **dos tecidos → fígado**
- Protege contra acúmulo de gordura

Ação de T3 e T4

- ↑ metabolismo de gorduras
- ↑ receptores de LDL no fígado → **↓ LDL no sangue(t3 ativa a expressao genica dessas proteinas, ou seja faz o figado produzir mais receptores**
- ↑ eliminação de colesterol (bile)

Doenças

- **Hipertireoidismo** → ↓ LDL, ↓ colesterol
- **Hipotireoidismo** → ↑ LDL, ↑ colesterol → risco de aterosclerose

- O T3 **estimula o metabolismo do colesterol**, aumentando a expressão do receptor de LDL no fígado, promovendo a remoção de LDL da circulação.
- Quando o T3 está baixo:
  - **Menos captação de LDL pelo fígado**
  - **Acúmulo de colesterol LDL e total no sangue**
  - **Aumento de lipoproteínas aterogênicas**, favorecendo a formação de placas nas artérias.

 Essência:
T3/T4 **diminuem o colesterol circulante**, principalmente o LDL.

3. Necessidade de Vitaminas

O metabolismo acelerado pode aumentar a degradação de certas vitaminas e cofatores enzimáticos, diminuindo seus estoques no corpo.

- Mais enzimas → maior necessidade de vitaminas como cofatores
- Deficiência relativa pode ocorrer se a dieta não acompanhar

4. Taxa de Metabolismo Basal (TMB)

- Hormônio tireoidiano em excesso → TMB aumenta 60–100%
- Deficiência → TMB reduz quase pela metade

 Resumo 1 linha:
Hormônios tireoidianos aumentam metabolismo de carboidratos e gorduras, exigem mais vitaminas e regulam fortemente a taxa metabólica basal.

Metabolismo Basal e Peso Corporal

- **Excesso → ↑ TMB, ↓ peso corporal**
  - **Por quê:** Hormônios tireoidianos aumentam a síntese de enzimas mitocondriais, Na^+/K^+-ATPase e proteínas metabólicas → mais ATP é mais gasto energetico → mais calor

produzido → aumento do catabolismo energético → perda de gordura e proteína corporal.

- **Deficiência → ↓ TMB, ↑ peso corporal**
  - **Por quê:** Menor atividade metabólica → menos gasto energético → acúmulo de gordura e retenção de líquidos.
- **Observação:** aumento do apetite pode compensar a perda de peso.

2. Sistema Cardiovascular

- **↑ fluxo sanguíneo e vasodilatação**
  - Mais metabolismo → maior consumo de O_2 e produção de CO_2 e oxido nitrico(vasodilatadores) → vasos se dilatam para os tecidos do corpo terem O2 suficiente e remover calor.
- **↑ débito cardíaco e frequência cardíaca**
  - Hormônios tireoidianos aumentam a expressao de proteinas contrateis e canais de calcio na celula cardiaca e aumentam a sensibilidade a catecolaminas→ aumento da excitabilidade e contratilidade do coração.
- **↑ força de contração (ligeiro excesso); excesso prolongado → insuficiência cardíaca**
  - Inicialmente, aumenta a força por mais cálcio disponível no miocárdio; excesso prolongado → catabolismo proteico → enfraquecimento muscular cardíaco.
- **Pressão arterial: média normal; pressão sistólica ↑, diastólica ↓**
  - Vasodilatação periférica ↓ resistência diastólica, enquanto o débito cardíaco ↑ eleva a pressão sistólica.

3. Sistema Respiratório

- **↑ frequência e profundidade respiratória**
  - Maior metabolismo → ↑ consumo de O_2 e produção de CO_2 → quimiorreceptores(corpo carotídeo e aórtico) detectam mudanças → aumento do estímulo respiratório.

4. Trato Gastrointestinal

- **↑ secreções digestivas e motilidade intestinal**
  - Hormônios tireoidianos estimulam o metabolismo das células intestinais → mais energia e enzimas → digestão e motilidade aceleradas.
- **Hipertireoidismo → diarreia**
  - Transitório rápido → menos absorção de água e nutrientes.
- **Hipotireoidismo → constipação**
  - ↓ metabolismo → motilidade intestinal lenta → retenção de fezes.

5. Sistema Nervoso Central

- **Hipertireoidismo → nervosismo, ansiedade, paranoia**
  - ↑ expressão de receptores adrenérgicos(LUTA E FUGA) no SNC → maior excitabilidade neuronal.
- **Hipotireoidismo → lentidão mental, sonolência**
  - ↓ metabolismo neuronal → menor produção de neurotransmissores → menor atividade cerebral.
- **Tremor muscular leve (10–15 Hz)**
  - ↑ atividade sináptica na medula espinal (via de comunicação entre o cerebro e o corpo)→ contrações rápidas e involuntárias dos músculos.

6. Sistema Muscular

- **Ligeiro excesso → músculos vigorosos**
  - ↑ metabolismo → mais ATP disponível → contrações mais rápidas e eficientes.
- **Excesso prolongado → enfraquecimento**
  - Catabolismo proteico → perda de massa muscular. T3 “acelera o motor” do corpo. Para gerar energia extra, ele **quebra proteínas musculares**, além de glicose e gordura, causando perda de massa muscular.
- **Deficiência → músculos lentos**
  - ↓ metabolismo → ATP insuficiente para contrações rápidas.

7. Sono

- **Hipertireoidismo → cansaço + dificuldade de dormir**
  - SNC excitado e metabolismo elevado → fadiga muscular e dificuldade de relaxar.
- **Hipotireoidismo → sonolência extrema**
  - ↓ metabolismo → baixa excitabilidade neuronal → sono prolongado.

8. Outras Glândulas Endócrinas

- **↑ secreção de insulina, paratormônio, glicocorticoides**
  - ↑ metabolismo → tecidos precisam de mais glicose, cálcio e regulação hormonal → estímulo compensatório nas glândulas.
- **Feedback ↑ ACTH → ↑ glicocorticoides**
  - Maior inativação hepática de glicocorticoides(figado transforma cortisol ativo em cortizona inativa, controla efeito do hormonio e permite excreção → hipófise secreta mais ACTH → glândulas adrenais produzem mais cortisol.

9. Função Sexual

- **Homens: deficiência → ↓ libido, excesso → impotência(**O T3 em excesso **aumenta o metabolismo de testosterona** e hormônios sexuais, diminuindo seus níveis circulantes ativos
  - Metabolismo alterado afeta testosterona e função gonadal; feedback hipofisário também interfere.
- **Mulheres:**
  - **Deficiência → menorragia/polimenorreia**
    - ↓ metabolismo → irregularidades hormonais → ciclos muito frequentes ou sangramento excessivo.
  - **Excesso → oligomenorreia/amenorreia**
    - ↑ metabolismo → catabolismo proteico + feedback hipofisário → ciclos espaçados ou ausentes.

Definições:

- **Amenorreia:** ausência de menstruação
- **Menorragia:** sangramento menstrual excessivo
- **Polimenorreia:** ciclos menstruais muito frequentes (< 21 dias)
- **Oligomenorreia:** ciclos menstruais espaçados (> 35 dias)

Regulação da Secreção do Hormônio Tireoidiano

1. Objetivo

- Manter níveis ideais de hormônio tireoidiano para regular a **atividade metabólica basal** do organismo.

2. Controle Hipotálamo-Hipófise-Tireoide

a) Hipotálamo

- **Hormônio liberador de tireotropina (TRH)**
  - Tripeptídeo amida: piroglutamil-histidil-prolina amida
  - Produzido na **eminência mediana** do hipotálamo
  - Transportado pelo **sistema portal hipotálamo-hipofisário**
  - Ação: estimula células da hipófise anterior a secretar **TSH**
  - Mecanismo: ativa **fosfolipase C → DAG + Ca^{2+} → liberação de TSH**
- **Estimulação por fatores externos**:
  - **Frio** → aumenta TRH → ↑ TSH → ↑ T3/T4 → ↑ metabolismo basal
  - **Excitação ou ansiedade** → ↓ TRH → ↓ TSH (feedback do aumento da temperatura/metabolismo)o cortisol em excesso inibe o hipotalamo. Evita que o corpo entre em um estado de **hipercortisolismo contínuo**, que prejudica metabolismo, sistema imunológico, função cardiovascular e até regulação de outros hormônios (como TSH).

b) Hipófise Anterior

- **Hormônio estimulante da tireoide (TSH / tireotropina)**
  - Glicoproteína, ~28 kDa
  - Função: aumenta secreção de T3 e T4
  - **Efeitos principais na tireoide:**
    - Proteólise da **tireoglobulina** → liberação de T3/T4
    - ↑ captação de **iodeto** (bomba de iodeto)
    - ↑ iodização da **tirosina** → formação de T3/T4
    - ↑ tamanho e atividade secretora das células
    - ↑ número de células e remodelamento epitelial
  - **Início rápido:** liberação de hormônios em ~30 minutos
  - **Efeitos prolongados:** crescimento e remodelamento da tireoide em horas a semanas
- **Mecanismo de ação intracelular:**
  - TSH liga-se a receptores na membrana basal das células tireoidianas
  - Ativa **adenilil ciclase → ↑ AMPc → ativação de proteinocinases → fosforilação de proteínas**
  - Resultado: ↑ secreção imediata + crescimento prolongado da glândula

hipófise + pâncreas + paratireoide → hormônios proteicos.

- **tireoide + medula adrenal → tirosina derivado**.

Esteroides do colesterol → fácil lembrar que são **lipossolúveis e atravessam membranas**.

c) Feedback Negativo

- **Níveis elevados de T3/T4** → inibem secreção de TRH (hipotálamo) e TSH (hipófise)
- Mantém **homeostase hormonal** e metabolismo basal estável

3. Estímulos Adicionais

- **Frio ambiental:** ↑ TRH → ↑ TSH → ↑ T3/T4 → ↑ produção de calor(aumento do metabolismo)
- **Fatores emocionais (agitação/anxiety):** ↑ atividade simpática → ↓ TRH/TSH → ajuste do metabolismo

Estresse → ativa eixo HPA → aumenta CRH → aumenta ACTH → cortisol.
Cortisol alto, **não a simpática diretamente**, exerce **feedback negativo** sobre o hipotálamo e hipófise.

Cortisol alto inibe o **Hipotálamo** por feedback negativo para evitar excesso hormonal e manter o equilíbrio do corpo, reduzindo a produção de **Cortisol**.

O excesso de atividade simpática pode inibir o **Hipotálamo** porque, em situações de estresse, o organismo prioriza respostas de “luta ou fuga”, reduzindo funções metabólicas e reprodutivas (como o eixo tireoidiano) para economizar energia e direcioná-la para a sobrevivência imediata.

4. Resumo Esquemático Simplificado

Nível	Hormônio / Molécula	Ação principal	Mecanismo / Observação
Hipotálamo	TRH	Estimula TSH	Fosfolipase C → Ca^{2+} + DAG → secreção TSH
Hipófise	TSH	Estimula T3/T4	AMPc → proteinocinase → secreção + crescimento
Tireoide	T3/T4	↑ metabolismo basal	Feedback negativo sobre TRH/TSH
Estímulos externos	Frio, emoções	Modulam TRH/TSH	Feedback via centros de temperatura e sistema simpático

Regulação por Feedback do Hormônio Tireoidiano

1. Feedback Negativo do Hormônio Tireoidiano

- **Elevação de T3/T4 nos líquidos corporais → ↓ TSH pela hipófise anterior**
  - Quando T3/T4 aumenta 1,75× acima do normal → TSH praticamente zero
  - O efeito ocorre **mesmo sem o hipotálamo** → ação direta na hipófise
- **Função:** manter **concentração constante de hormônio tireoidiano** no sangue

Substâncias Antitireoidianas e seus Efeitos- diminui acao de t3 e t4

Íons Tiocianato, Perclorato e Nitrato

- **Mecanismo:**
  - Competem com o **iodeto** na **bomba ativa de captação de iodo** da tireoide
  - ↓ captação de iodeto pelas células glandulares
  - Tireoglobulina ainda é formada, mas **não é iodada** → ↓ produção de T3/T4
- **Consequência fisiológica:**
  - ↓ hormônio tireoidiano → **feedback → ↑ TSH** → hipertrofia da tireoide (**bócio- muito estimulada pelo tsh ou tem algum problema na produção hormonal- deficiencia de iodo- doenca de graves-**)
  - Tireóide aumentada mas **funcionalmente incapaz de produzir T3/T4 adequadamente**

2. Propiltiouracil (PTU), Metimazol e Carbimazol

- **Mecanismo:**
  - Bloqueiam **peroxidase tireoidiana** → impedem iodização da tirosina
  - Bloqueiam **conjugação de tirosinas iodadas** → ↓ formação de T3 e T4
  - Não impedem a formação de tireoglobulina
- **Consequência fisiológica:**
  - ↓ T3/T4 → **feedback → ↑ TSH** → hipertrofia da tireoide (**bócio**)

3. Altas Concentrações de Iodeto (100× normal)

- **Mecanismo: o excesso de iodo inibe a capacitação da tireoide de produzir hormonios, mecanismo de autoproteção contra hipertireodismo induzido por excesso de iodo**
  - ↓ captação de iodeto
  - ↓ iodização da tirosina → ↓ formação de T3/T4
  - **Paralisa endocitose de coloide** → bloqueia liberação de hormônio tireoidiano armazenado
- **Consequência fisiológica:**
  - ↓ secreção de T3/T4 quase imediata
  - ↓ atividade geral da tireoide
  - Reduz ligeiramente o tamanho da tireoide e a irrigação sanguínea
  - Uso clínico: **pré-operatório em tireoidectomia** → reduz porte da cirurgia e sangramento

Mecanismo fisiológico geral

1. **TSH estimula a tireoide** → ↑ síntese e liberação de T3/T4
2. **T3/T4 elevados** → inibem diretamente TSH (feedback negativo)

3. **Substâncias antitireoidianas** → bloqueiam síntese ou liberação de hormônio → ↑ TSH por feedback → crescimento glandular (bócio)
4. **Controle dinâmico:** mantém homeostase hormonal, ajustando secreção de hormônio tireoidiano conforme necessidade

Hipertireoidismo – Doenças da Tireoide

1. Causas

- **Doença de Graves (mais comum) o sistema imunologico produz autoanticorpos que se ligam ao receptor de tsh na tireoide, ou seja estimula a tireoide a produzir t3 e t4 em excessso, independente de tsh**
    - Autoimune → formação de **TSI (imunoglobulinas estimulantes da tireoide)**
    - TSI ativa receptores de TSH → ↑ AMPc → secreção contínua de T3/T4
    - Feedback → ↓ TSH plasmático (quase zero)

  T3 e t4 altos, tsh baixo
  Aumento uniforme da tireoide
  Exoftalmia; protusão dos olhos(olhos saltados) devido ao deposito de tecido inflamatorio e edema atras dos globos oculares. Os anticorpos **ativam células ao redor dos olhos** como se fossem a tireoide, causando **inchaço, crescimento do tecido e protusão ocular**.

- **Adenoma Tireoidiano-**A **fisiopatologia do adenoma tireoidiano quente** consiste em um **nódulo de células foliculares autônomas que produzem T3 e T4 independentemente do TSH, levando a hipertireoidismo por feedback negativo sobre a hipófise**.
    - Tumor secreto de T3/T4
    - Inibe secreção da tireoide normal → ↓ TSH
- **B**
    - **1. Bócio simples (ou difuso não tóxico)**

- **O que é:** A tireoide aumenta de tamanho de maneira uniforme, sem formar nódulos. nódulo = caroço ou bolinha na tireoide (ou outro órgão), que pode ou não causar problemas.
- **Função da tireoide:** Normal (não há excesso de hormônio) → *eutiroidismo*.
- **Causa comum:** Deficiência de iodo.
- **Sintomas:** Geralmente nenhum, exceto o aumento do pescoço.
    -

2. Bócio multinodular

- **O que é:** A tireoide apresenta múltiplos nódulos ou “caroços” que podem crescer de forma irregular.
- **Função da tireoide:** Pode ser normal ou, às vezes, produzir excesso de hormônio → pode evoluir para **bócio multinodular tóxico**.
- **Causa comum:** Evolução de um bócio simples de longa data, envelhecimento da tireoide.
- **Sintomas:** Às vezes só o aumento do pescoço; se for tóxico, aparecem sintomas de hipertireoidismo.
    -

3. Bócio tóxico

- **O que é:** A tireoide aumenta de tamanho **e produz hormônio em excesso**.
- **Função da tireoide:** Ativa demais → *hipertireoidismo*.
- **Causa comum:**
    - **Doença de Graves (Basedow)** → difuso e tóxico
    - **Adenoma tóxico** → nódulo que funciona sozinho
    - **Bócio multinodular tóxico** → vários nódulos hiperativos
- **Sintomas:** Perda de peso, palpitações, tremores, ansiedade, olhos saltados (no caso de Graves).
    -
    - **□ Resumo fácil:**

Tipo	Nódulos	Função da tireoide	Sintomas
Simples	Não	Normal	Só aumento
Multinodular	Sim	Normal ou às vezes alta	Aumento ± sintomas
Tóxico	Sim ou difuso	Alta	Hipertireoidismo

- o

2. Fisiopatologia

- **Aumento da secreção de T3/T4** → ↑ metabolismo basal
- **Hipertrofia e hiperplasia da tireoide** → tamanho 2–3× normal
- **Autoimunidade**: anticorpos TSI e imunoglobulinas podem afetar músculos oculares

3. Sintomas

- **Metabólicos**
  - ↑ TMB → ↓ peso corporal (mesmo com ↑ apetite)
  - Intolerância ao calor
  - Sudorese aumentada
- **Gastrointestinal**
  - ↑ motilidade → diarreia
- **Cardiovascular**
  - ↑ débito cardíaco (+60%)
  - ↑ frequência e força cardíaca
- **Musculoesquelético**
  - Fraqueza muscular
- Tremor fino nas mãos (10–15 Hz) O tremor fino no hipertireoidismo é como se seu corpo estivesse “acelerado demais”, porque os hormônios da tireoide deixam músculos e nervos super sensíveis. O excesso de **T3 e T4** aumenta a **sensibilidade do sistema nervoso**, inclusive na medula espinal.
- Isso faz com que os **neurônios motores** e suas sinapses recebam sinais **mais facilmente**, ou seja, eles “disparam” com estímulos menores
  - o
- **Sistema Nervoso**
  - Nervosismo, ansiedade, fadiga, insônia
- **Olhos**
  - **Exoftalmia** → protrusão ocular por edema retro-orbital e alteração nos músculos extraoculares
  - Pode causar ressecamento ocular, ulceração da córnea e danos ao nervo óptico

4. Diagnóstico

- **Exames laboratoriais**
  - Tiroxina livre (T4) ↑, às vezes T3 ↑
  - TSH ↓ ou praticamente nulo (feedback negativo)
  - TSI ↑ em doença de Graves, ↓ no adenoma
- **Metabolismo basal**: ↑ 30–60% no hipertireoidismo grave

5. Tratamento

A. Cirúrgico

- Preparação pré-operatória:
  - **Propiltiouracil** por semanas → normaliza metabolismo basal
  - **Iodeto em alta concentração** 1–2 semanas antes → ↓ tamanho e irrigação da tireoide
- Redução mortalidade: < 0,1% com preparação moderna

B. Terapia com Iodo Radioativo

- 80–90% do iodeto radioativo é absorvido pela tireoide hiperplásica
- Destrói células secretoras de T3/T4
- Doses repetidas até normalização da função tireoidiana

Hipotireoidismo – Doenças da Tireoide

1. Causas

- **Doença de Hashimoto (mais comum)** É uma doença autoimune em que linfócitos T e anticorpos atacam a tireoide, causando inflamação crônica, destruição progressiva do tecido tireoidiano e, consequentemente, hipotireoidismo.
  - Autoimune → destruição progressiva da tireoide
  - Inflamação e fibrose → ↓ secreção de T3/T4
- **Bócio Coloide Endêmico**

    - Deficiência dietética de iodo → ↓ T3/T4 → ↑ TSH → crescimento exagerado da tireoide
    - Folículos cheios de tireoglobulina sem iodinação → bócio pode aumentar 10–20×
- **Bócio Coloide Atóxico Idiopático**
    - Sem deficiência de iodo
    - Tireoidite leve → hipotireoidismo discreto → ↑ TSH → crescimento nodular da tireoide
- **Defeitos enzimáticos ou metabólicos**
    - ↓ captação de iodeto
    - ↓ atividade da peroxidase
    - ↓ conjugação de tirosinas iodadas
    - ↓ atividade da deiodinase → reutilização de iodo comprometida
- **Outras causas**
    - Substâncias bociogênicas em alimentos (repolho, nabo)
    - Radiação ou remoção cirúrgica da tireoide

2. Fisiopatologia

- ↓ T3/T4 → ↓ metabolismo basal
- ↓ débito cardíaco, frequência cardíaca e volume sanguíneo
- Lentidão geral de funções corporais e mentais
- Acúmulo de mucopolissacarídeos → **mixedema**

Mixedema é causado pela deficiência crônica de hormônios tireoidianos, que leva ao acúmulo de mucopolissacarídeos na pele e tecidos, resultando em edema não depressível e comprometimento metabólico sistêmico. A deficiência de hormônios tireoidianos reduz o metabolismo e altera o tecido conjuntivo → acumula mucopolissacarídeos → retenção de água → inchaço característico do mixedema.

- A falta de T3/T4 faz com que fibroblastos na pele e tecidos conectivos **produzam excesso de mucopolissacarídeos** (como ácido hialurônico).
- Esses compostos **retêm água**, causando o **inchaço característico** do mixedema, especialmente na face, mãos e pés

3. Sintomas

- **Geral**: fadiga, sonolência extrema (12–14 h/dia), fraqueza muscular, lentidão mental
- **Cardiovascular**: ↓ débito cardíaco, bradicardia
- **Gastrointestinal**: constipação
- **Metabólico**: ganho de peso ocasional, intolerância ao frio
- **Pele e anexos**: descamação, cabelo fino, rouquidão
- **Mixedema**: edema gelatinoso em face e extremidades

4. Diagnóstico

- **Laboratorial**:
  - Tiroxina livre (T4) ↓
  - TSH ↑ (exceto se a hipófise ou hipotálamo forem comprometidos)
- **Metabolismo basal**: ↓ 30–50% no mixedema
- **Exame com TRH**: ↑ secreção de TSH, confirmando hipotireoidismo primário

5. Complicações

- **Aterosclerose**: ↑ colesterol plasmático → doença vascular periférica, coronariana e surdez
- **Cretinismo** (hipotireoidismo congênito ou endêmico)
  O **cretinismo** é a forma de **hipotireoidismo congênito**, ou seja, quando o bebê nasce com deficiência de hormônios tireoidianos (T3 e T4). Sua fisiopatologia envolve alterações no **desenvolvimento físico e neurológico**.

  - Retardo mental e físico
  - Crescimento esquelético mais afetado que tecido mole → baixa estatura e língua grande
  - Tratamento precoce com T4 ou iodo → crescimento físico normaliza, mas desenvolvimento mental só normaliza se iniciado nas primeiras semanas

6. Tratamento

- **Reposição hormonal**: Tiroxina oral (levotiroxina)
  - Dose ajustada para manter níveis estáveis de T4
  - Eficaz a longo prazo → normaliza metabolismo e qualidade de vida

Doença	Fisiopatologia (resumida)	Hormônios	Principais Sintomas
Hipotireoidismo primário (ex: Hashimoto)	Destruição autoimune da tireoide → ↓ produção hormonal	↓ T3/T4, ↑ TSH	Fadiga, ganho de peso, intolerância ao frio, bradicardia, constipação, pele seca, mixedema
Hipotireoidismo secundário	Falha hipofisária → ↓ TSH → ↓ estímulo tireoidiano	↓ T3/T4, ↓ TSH	Sem mixedema clássico, fadiga, fraqueza, sintomas mais leves
Hipotireoidismo terciário	Falha hipotalâmica → ↓ TRH → ↓ TSH	↓ T3/T4, ↓ TSH	Semelhante ao secundário, raro
Doença de Graves	Doença autoimune com anticorpos estimuladores do receptor de TSH → hiperprodução hormonal	↑ T3/T4, ↓ TSH	Perda de peso, intolerância ao calor, taquicardia, nervosismo, bócio difuso, exoftalmia
Bócio difuso tóxico	Estímulo contínuo da tireoide (geralmente Graves) → aumento da glândula	↑ T3/T4	Aumento do volume cervical + sintomas de hipertireoidismo
Bócio endêmico (deficiência de iodo)	Baixa ingestão de iodo → ↓ síntese de T3/T4 → ↑ TSH compensatório → crescimento da tireoide	↓ T3/T4, ↑ TSH	Aumento da tireoide, hipotireoidismo (em casos graves)
Tireoidite de Hashimoto	Autoimune crônica com destruição progressiva da tireoide	↓ T3/T4, ↑ TSH	Bócio firme, fadiga, hipotireoidismo progressivo
Tireoidite subaguda (De Quervain)	Inflamação viral → liberação de hormônios armazenados	Inicial ↑ T3/T4 (fase tireotóxica), depois ↓	Dor cervical, febre, fase inicial de hipertireoidismo seguida de hipotireoidismo transitório
Tireotoxic	Excesso de hormônios	↑ T3/T4	Taquicardia, perda de

ose (geral)	tireoidianos circulantes		peso, tremor, ansiedade, intolerância ao calor
Câncer de tireoide (geral)	Crescimento neoplásico da tireoide (papilífero, folicular, medular, anaplásico)	Variável	Nódulo cervical, disfagia, rouquidão (pode haver compressão)
Nódulo tireoidiano benigno	Crescimento localizado da tireoide (adenoma)	Normal ou levemente alterado	Nódulo palpável, geralmente assintomático
Crise tireotóxica (tempestade tireoidiana)	Exacerbação grave do hipertireoidismo	↑↑ T3/T4	Febre alta, taquicardia intensa, agitação, confusão, risco de morte

Relações hormonais (quem influencia quem + por quê)

1. Cortisol (hormônio central do estresse) cortisol alto inibe hipotalamo

Inibe vários eixos

- ↓ **TSH** → ↓ T3/T4
  ✔ Motivo: diminuir gasto energético
- ↓ **GnRH → LH/FSH**
  ✔ Motivo: reprodução não é prioridade no estresse
- ↓ **GH**
  ✔ Motivo: crescimento consome energia

➡ Ideia-chave:
Cortisol = modo sobrevivência (economizar energia)

2. T3 e T4 (tireoide)

Aumentam atividade geral do corpo

- ↑ metabolismo → ↑ consumo de energia
- ↑ receptores adrenérgicos → ↑ efeito da adrenalina
- ↑ uso de gordura → ↓ colesterol (↓ LDL)

➡ Influência indireta:

- Podem ↑ resposta ao estresse (sensibilizam tecidos)

➡ Motivo:
Preparar o corpo para **maior atividade metabólica**

3. GH (hormônio do crescimento)

Efeito anabólico

- ↑ síntese de proteínas
- ↑ crescimento ósseo
- ↑ IGF-1

➡ Relação com cortisol:

- Cortisol **inibe GH**
  ✔ Motivo: GH constrói tecido, cortisol quebra

4. GnRH (eixo reprodutivo)

Controla reprodução

- GnRH → LH/FSH → hormônios sexuais

➡ Inibido por:

- Cortisol
  ✔ Motivo: reprodução gasta energia e não é essencial no estresse

5. Interação T3/T4 e metabolismo energético

- ↑ T3/T4 → ↑ consumo de glicose, gordura e oxigênio
- ↑ necessidade de:
  - insulina
  - vitaminas
  - energia

➡ **Motivo:** acelerar todas as funções celulares

Hormônios Adrenocorticais:

Glândulas Adrenais

- Localização: polos superiores dos rins
- Peso: ~4 g cada
- Composição:
  - **Medula adrenal (20%)**
    - Relacionada ao **sistema nervoso simpático**
    - Secreta **epinefrina** e **norepinefrina**
    - Efeitos: semelhantes à estimulação direta dos nervos simpáticos
  - **Córtex adrenal**
    - Produz **corticosteroides** (derivados do colesterol)

Hormônios Adrenocorticais

Tipos

1. **Mineralocorticoides**
   a. Principal: **Aldosterona**
   b. Função: regula eletrólitos (Na^+, K^+) nos líquidos extracelulares
2. **Glicocorticoides**
   a. Principal: **Cortisol**

b. Função: aumenta glicose sanguínea; efeitos sobre proteínas e lipídios

3. **Androgênios adrenais**
   a. Principais: DHEA, androstenediona
   b. Função: efeitos semelhantes à testosterona
   c. Relevância clínica: excesso pode causar **masculinização**

Córtex Adrenal – Camadas e Secreção

Camada	% do córtex	Hormônios principais	Controle da secreção
Zona glomerulosa	15%	Aldosterona (mineralocorticoide)	Angiotensina II, K^+
Zona fasciculada	75%	Cortisol, corticosterona, pequenas quantidades de androgênios/estrogênios	ACTH (hipotálamo-hipófise)
Zona reticular	restante	Androgênios (DHEA, androstenediona), estrogênios, glicocorticoides	ACTH e possivelmente hormônio estimulante do androgênio cortical

Regulação da Secreção

- **Aldosterona** → regulada por fatores **independentes** do ACTH (Angiotensina II, K^+)
- **Cortisol e androgênios** → regulados pelo **eixo hipotálamo-hipófise** via ACTH
- Hipertrofia específica de cada zona ocorre de acordo com o estímulo hormonal

Síntese de Hormônios Adrenocorticais (Esteroides)

1. Origem:

- Todos os hormônios esteroides do córtex adrenal derivam do **colesterol**.
- Aproximadamente **80% do colesterol** vem de **LDL (lipoproteína de baixa densidade)** do plasma.
- O restante pode ser sintetizado **de novo** pelas células a partir do **acetato**.

2. Captação de LDL pelas células adrenocorticais:

1. LDL difunde-se do plasma para o líquido intersticial.
2. Liga-se a **receptores específicos** em **depressões revestidas** na membrana.
3. Receptores internalizam LDL via **endocitose**, formando vesículas.
4. Vesículas fundem-se com **lisossomos**, liberando colesterol para uso celular.

3. Regulação do transporte de colesterol:

- Estimulada por **ACTH**:
  - Aumenta o número de **receptores de LDL**.
  - Aumenta a atividade das **enzimas que liberam colesterol da LDL**.

4. Conversão do colesterol em pregnenolona (etapa limitante):

- Colesterol transportado para **mitocôndrias**.

- Enzima **colesterol desmolase** cliva o colesterol → **pregnenolona**. (hormonio mae)
- **Pregnenolona** é precursor de todos os hormônios esteroides adrenocorticais.

5. Controle específico por zona do córtex adrenal:

Zona do córtex	Hormônio principal	Fator estimulante	Efeito sobre colesterol → pregnenolona
Zona glomerulosa	Aldosterona	Angiotensina II	↑ conversão de colesterol
Zona fasciculada	Cortisol	ACTH	↑ conversão de colesterol
Zona reticular	Andrógenos adrenais	ACTH	↑ conversão de colesterol

Vias de Síntese dos Esteroides Adrenais

1. Localização celular

- Principalmente em **mitocôndrias** e **retículo endoplasmático liso**
- Alguns estágios em outras organelas.

2. Etapas da síntese

- Cada etapa é catalisada por **enzimas específicas**.
- Uma alteração enzimática → mudança nas **quantidades e tipos de hormônios** produzidos.
- Ex.: aumento de hormônios sexuais masculinos ou outros esteroides normalmente ausentes.

3. Principais hormônios do córtex adrenal

Hormônio	Tipo	Característica química
Cortisol	Glicocorticoide	Oxigênio cetônico no C3, hidroxilas nos C11 e C21
Aldosterona	Mineralocorticoide	Oxigênio ligado ao C18
Androgênios adrenais	Sexuais	Formados em pequenas quantidades

4. Outras observações

- Além de cortisol e aldosterona, pequenas quantidades de outros esteroides com atividades mineralocorticoide ou glicocorticoide são secretadas normalmente.
- Hormônios esteroides sintéticos podem ter atividades específicas para uso terapêutico.

5. Atividades relativas e secreção dos principais esteroides adrenais

Esteroide	Concentração plasmática (mg/100 mL)	Secreção diária (mg/24h)	Atividade glicocorticoide	Atividade mineralocorticoide
Cortisol	12	15	1,0	1,0
Corticosterona	0,4	3	0,3	15
Aldosterona	0,006	0,15	0,3	3.000
Desoxicorticosterona	0,006	0,2	0,2	100
Desidroepiandrosterona	175	20	—	—
Sintéticos				
Cortisona	—	—	0,7	0,5
Prednisolona	—	—	4	0,8
Metilprednisona	—	—	5	—

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Exemplos: ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco

Critérios de escolha:

- **Inflamações leves a moderadas:** dores musculoesqueléticas, artrite leve, febre, inflamação aguda.
- **Objetivo:** reduzir dor, febre e inflamação, sem necessidade de imunossupressão intensa.
- **Forma de administração:** geralmente oral ou tópica.
- **Risco:**
    - **Gastrite e úlcera gástrica** → porque **inibem as enzimas COX-1 e COX-2**, reduzindo a produção de prostaglandinas

protetoras da mucosa gástrica, que normalmente mantém o estômago protegido do ácido(cox 1)
    - Retenção de líquidos, sangramento gastrointestinal, alterações renais.
- **Preferência:** quando a inflamação não é grave ou sistêmica, e o paciente não tem contraindicações para AINEs.

2. Corticosteroides (esteroides)

Exemplos: prednisona, metilprednisolona, dexametasona

Critérios de escolha:

- **Inflamações graves ou sistêmicas:** doenças autoimunes (lúpus, artrite reumatoide grave), crises asmáticas, alergias severas, inflamação intestinal grave.
- **Objetivo:** reduzir inflamação de forma potente, suprimir o sistema imunológico se necessário.
- **Forma de administração:** oral, intravenosa, intramuscular, local (injeção articular, pomadas).
- **Risco:** imunossupressão, aumento de glicose, osteoporose, ganho de peso, hipertensão, alterações de humor.
- **Preferência:** quando o efeito anti-inflamatório precisa ser rápido e intenso, ou quando AINEs são insuficientes.

Resumo comparativo rápido

Critério	AINEs	Corticosteroides
Intensidade da inflamação	Leve a moderada	Moderada a grave
Efeito	Analgésico, anti-inflamatório	Anti-inflamatório potente, imunossupressor
Risco principal	Gastrite/úlcera (↓ prostaglandinas), renal	Metabólico, imunológico, ósseo
Uso típico	Artrite leve, dor, febre	Autoimunes, crises graves, inflamação sistêmica

. Mineralocorticoides

- **Aldosterona:** muito potente; ~90% da atividade mineralocorticoide total.
- **Desoxicorticosterona:** 1/30 da potência da aldosterona; secretada em pequenas quantidades.
- **Corticosterona:** fraca atividade mineralocorticoide.
- **9α-fluorocortisol (sintético):** ligeiramente mais potente que aldosterona.
- **Cortisol:** atividade mineralocorticoide muito fraca, mas secretado em grande quantidade.
- **Cortisona (sintética):** fraca atividade mineralocorticoide.

2. Glicocorticoides

- **Cortisol:** muito potente; ~95% da atividade glicocorticoide total.
- **Corticosterona:** ~4% da atividade glicocorticoide, menos potente que o cortisol.
- **Cortisona (sintética):** quase tão potente quanto o cortisol.
- **Prednisona (sintética):** 4x mais potente que o cortisol.
- **Metilprednisona (sintética):** 5x mais potente que o cortisol.
- **Dexametasona (sintética):** 30x mais potente que o cortisol; praticamente sem atividade mineralocorticoide → usada para efeito glicocorticoide específico.

Observação: alguns hormônios (como cortisol) apresentam **atividade mista** (mineralocorticoide + glicocorticoide).

3. Transporte plasmático

- **Cortisol:** 90–95% ligado a proteínas plasmáticas (principalmente globulina ligadora de cortisol/transcortina; menor fração à albumina) → meia-vida 60–90 min.
- **Aldosterona:** ~60% ligado a proteínas → 40% livre → meia-vida curta (~20 min).
- Ligação às proteínas funciona como **reservatório**, mantendo concentração de hormônio livre mais estável e distribuindo uniformemente aos tecidos.

4. Metabolismo e excreção

- **Fígado:** degrada esteroides adrenais → conjugados (ácido glicurônico e sulfatos), inativos.
- **Excreção:**
  - ~25% via bile → fezes.
  - Restante filtrado pelos rins → urina.
- **Doenças hepáticas:** reduzem inativação.
- **Doenças renais:** reduzem excreção dos conjugados inativos.

5. Concentração e secreção médias

Hormônio	Concentração plasmática	Secreção diária
Aldosterona	~6 ng/100 mL	~0,15 mg/dia
Cortisol	~12 mg/100 mL	15–20 mg/dia

Observação:

- Aldosterona depende de ingestão de sódio e potássio.
- Cortisol apresenta **ritmo circadiano**: mais alto de manhã, decresce à noite.

Funções dos Mineralocorticoides — Aldosterona

1. Papel vital

- Aldosterona é o **principal mineralocorticoide** secretado pelas adrenais (~90% da atividade mineralocorticoide).
- Considerada a parte **“salvadora de vida”** dos hormônios adrenocorticais.
- Necessária para a **regulação do sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloreto (Cl^-)** no corpo.

2. Consequências da deficiência

- **Perda renal de Na^+ e Cl^- → depleção extracelular**
- **Aumento de K^+ → hipercalemia**

- **Redução do volume sanguíneo → queda do débito cardíaco → choque → morte**
- **Tempo crítico:** 3 dias a 2 semanas sem reposição de sal ou mineralocorticoide.
- **Tratamento:** administração de aldosterona ou outro mineralocorticoide evita a morte.

SÓDIO (Na^+)

Hiponatremia

(< 135 mEq/L)

Sintomas principais (neurológico)
Hiponatremia → água entra nas células → inchaço do cérebro → aumento da pressão intracraniana

Hiponatremia

(< 135 mEq/L)

Sintomas principais (neurológicos!)

- cefaleia
- confusão mental
- náuseas/vômitos
- sonolência
- convulsões
- coma

Por quê?
→ entrada de água nas células → edema cerebral

Hipernatremia

(> 145 mEq/L)

🧠 Sintomas principais:

- sede intensa
- irritabilidade
- agitação
- fraqueza
- convulsões
- coma

🧠 **Por quê?**
→ saída de água das células → desidratação cerebral

⚡ POTÁSSIO (K^+)

🔴 Hipercalemia

A **hipercalemia** (excesso de potássio no sangue) afeta diretamente a **excitação elétrica das células nervosas e musculares**, incluindo os músculos esqueléticos, o coração e os nervos periféricos

Despolarização é quando a célula fica menos negativa por entrada de íons (como Na^+) e gera um impulso, e **repolarização** é quando a célula volta ao estado negativo de repouso saindo íons (como K^+).

o excesso de potássio impede os canais de sódio de “resetarem”, bloqueando novos potenciais de ação

Hipercalemia → despolarização persistente das membranas → canais de sódio inativados → fraqueza, paralisia e parestesias.

🔴 (> 5,0 mEq/L)

❤️ + 🧠 Sintomas:

- fraqueza muscular
- paralisia (grave)
- parestesias

⚡ Cardíacos (mais perigosos):

- arritmias
- bradicardia
- risco de parada cardíaca

 Dica:
→ “K alto = coração para em diástole”

Na **hipocalemia**, o problema é o **déficit de potássio extracelular**, que **hiperpolariza a membrana das células excitáveis**, ou seja, deixa o potencial de repouso **mais negativo** do que o normal

menos potássio → células mais negativas → excitabilidade diminuída → sintomas musculares e cardíacos.

 (< 3,5 mEq/L)

- fraqueza
- cãibras
- fadiga
- constipação

⚡ Cardíacos:

- arritmias
- taquicardia

 Dica:
→ “K baixo = coração mais excitável”

- **Hipocalemia** → célula mais negativa → difícil ativar → fraqueza
- **Hipercalemia** → célula menos negativa → instável → falha na condução → fraqueza + risco cardíaco

🧠 Resumo rápido (pra prova)

Distúrbio	Principal efeito
Hiponatremia	edema cerebral
Hipernatremia	desidratação cerebral
Hipercalemia	arritmia + parada
Hipocalemia	fraqueza + arritmia

3. Relação com outros hormônios

- **Cortisol:** glicocorticoide principal; também tem **atividade mineralocorticoide**, mas ~3.000 vezes mais fraca que aldosterona.
- **Concentração plasmática:** cortisol ~2.000 vezes maior que aldosterona, permitindo alguma contribuição.
- **Proteção renal:** epitélio renal expressa **11β-HSD2**, que converte cortisol em cortisona → evita ativação indevida de receptores mineralocorticoides.

4. Situações patológicas

- **Deficiência de 11β-HSD2 (genética):** cortisol ativa receptores mineralocorticoides → **Síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide (AME)**
  - Alterações semelhantes ao excesso de aldosterona, mas com **aldosterona plasmática baixa**.
- **Ingestão excessiva de alcaçuz (ácido glicirretínico):** bloqueia 11β-HSD2 → AME adquirida.

5. Resumo funcional

Função	Aldosterona	Cortisol
Retenção de Na^+	↑	leve
Retenção de Cl^-	↑	leve
Excreção de K^+	↑	leve
Volume extracelular	↑	leve
Papel vital	sim	não primário
Potência	muito alta	1/3000 da aldosterona

EFEITOS RENAIS E CIRCULATÓRIOS DA ALDOSTERONA

1. Ação renal

- **Reabsorção de sódio (Na^+):** aumenta nos túbulos renais, especialmente nas **células principais dos túbulos distais e ductos coletores**.
- **Secreção de potássio (K^+):** simultânea à reabsorção de Na^+ → potássio excretado na urina.
- **Efeito do excesso de aldosterona:**
  - Sódio: retenção máxima → apenas alguns miliequivalentes perdidos.
  - Potássio: excreção urinária muito aumentada → hipocalemia.
- **Efeito da ausência de aldosterona:**
  - Perda massiva de sódio (10–20 g/dia).
  - Potássio rigorosamente conservado → risco de hipercalemia.

  - **2. c**
  - s.

3. Conceitos-chave

Situação	Sódio (Na^+)	Potássio (K^+)	Volume extracelular	Pressão arterial
Excesso de aldosterona	↑ retenção	↑ excreção	↑	↑ (hipertensão)

Ausência de aldosterona	maior perda urinária	↑ retenção	↓	↓ (choque)

- **Escape de aldosterona:** mecanismo em que o corpo normaliza a excreção de Na^+ e água apesar do excesso prolongado de aldosterona, mas a hipertensão persiste.

EFEITOS DA ALDOSTERONA

1. Efeitos sobre potássio e músculos

- **Excesso de aldosterona:**
  - ↑ secreção de K^+ nos túbulos renais e ↑ transporte de K^+ para dentro das células → **hipocalemia** (K^+ plasmático pode cair de 4,5 → 2 mEq/L).
  - Consequência: **fraqueza muscular grave**, devido à alteração da excitabilidade elétrica das fibras nervosas e musculares.
- **Deficiência de aldosterona:**
  - ↓ secreção de K^+ → **hipercalemia**.
  - Consequência: **toxicidade cardíaca** (fraqueza cardíaca, arritmias, insuficiência cardíaca se grave).

2. Efeitos sobre íons hidrogênio e pH

- **Excesso de aldosterona:**
  - ↑ secreção de H^+ pelas células intercaladas dos túbulos renais → ↓ H^+ no líquido extracelular → **alcalose metabólica**.

3. Efeitos em glândulas exócrinas

- **Glândulas sudoríparas e salivares:**
  - ↑ reabsorção de Na^+ e Cl^- nos ductos excretores.
  - ↑ secreção de K^+ e HCO_3^-.
  - Função: conservar **sais corporais**, importante em calor ou perda de saliva.
- **Intestino (especialmente cólon):**
  - ↑ absorção de Na^+ → impede perda de sal nas fezes.
  - Deficiência de aldosterona → ↓ absorção → diarreia e perda de Na^+ e água.

4. Resumo funcional

Situação	K^+ plasmático	H^+ plasmático	Efeito muscular	Efeito cardíaco	Volume/Sal corporal
Excesso de aldosterona	↓ (hipocalemia)	↓ (alcalose)	fraqueza	normal	↑ retenção de Na^+/água
Deficiência de aldosterona	↑ (hipercalemia)	↑ ou normal	normal	toxicidade → arritmias	↓ retenção de Na^+/água, risco de choque
Glândulas e intestino	-	-	-	-	↑ reabsorção de Na^+, ↓ perda de K^+ e água

MECANISMO CELULAR DE AÇÃO DA ALDOSTERONA

1. Difusão para a célula

- Aldosterona é **lipossolúvel** → difunde-se facilmente através da membrana plasmática das células epiteliais tubulares renais.

2. Ligação ao receptor

- No citoplasma, a aldosterona se liga a **receptores mineralocorticoides (MR)** específicos.
- MR também podem se ligar a cortisol, mas **11β-HSD2 converte cortisol em cortisona**, evitando ativação indevida.

3. Translocação para o núcleo

- O **complexo aldosterona–MR** entra no núcleo.
- Induz alterações no **DNA**, estimulando a síntese de **mRNA** relacionado ao transporte de sódio, potássio e hidrogênio.

4. Síntese proteica

- mRNA → citoplasma → ribossomos → **síntese de proteínas e enzimas** essenciais:
  - **Bomba Na^+/K^+-ATPase:** troca Na^+ e K^+ nas membranas basolaterais.
  - **Canais de sódio epiteliais (ENaC):** permitem entrada rápida de Na^+ do lúmen tubular para a célula.
  - Outras proteínas → transporte de H^+ e regulação de íons.

5. Efeito funcional

- **Aumento da reabsorção de Na^+** e secreção de K^+ e H^+.
- **Tempo de ação:**
  - Produção de novo RNA: ~30 minutos.
  - Início do aumento do transporte de Na^+: ~45 minutos.
  - Pico do efeito: várias horas após início da ação.

Resumo esquemático do fluxo

1. Aldosterona difunde → 2. Liga MR citoplasmático → 3. Complexo entra no núcleo → 4. mRNA sintetizado → 5. Proteínas e bombas formadas → 6. Aumento reabsorção Na^+, secreção K^+/H^+

AÇÕES NÃO GENÔMICAS DA ALDOSTERONA E OUTROS ESTEROIDES

1. Diferença entre genômicas e não genômicas

Tipo de ação	Latência	Mecanismo	Requer síntese de proteínas?
Genômica	45–60 min	Ligação a MR citoplasmático → núcleo → mRNA → proteínas	Sim
Não genômica	Segundos a minutos	Ligação a **receptores de membrana** → segundos mensageiros	Não

2. Características das ações não genômicas

- Ocorrem **rapidamente**, em segundos ou minutos.
- Mediadas por **receptores de membrana**, ativando sistemas de **segundo mensageiro**.
- Sem necessidade de transcrição gênica ou síntese de novas proteínas.

3. Exemplos de efeitos rápidos

- **Aumento do AMPc**:
  - Observado em **células musculares lisas vasculares** e **células tubulares renais**.
  - Latência: < 2 minutos.
- **Estimulação do sistema de fosfatidilinositol** em alguns tipos celulares.

4. Observações

- Estrutura exata dos receptores para efeitos rápidos ainda **não determinada**.
- Significado fisiológico desses efeitos **não completamente compreendido**.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE ALDOSTERONA

1. Características gerais

- Secreção regulada principalmente pela **zona glomerulosa** do córtex adrenal.
- **Independente** da regulação de cortisol e androgênios.
- Integra concentrações de **eletrólitos (Na^+, K^+), volume extracelular, pressão arterial e função renal**.

2. Fatores principais que regulam a aldosterona

Fator	Efeito sobre a secreção	Observações
Potássio (K^+) extracelular	↑ secreção	Pequenos aumentos de K^+ → aumento várias vezes na aldosterona
Angiotensina II	↑ secreção	Ativado pelo sistema renina-angiotensina, em resposta a ↓ fluxo renal ou ↓ Na^+
Sódio (Na^+) extracelular	↓ secreção (mínimo)	Reduções significativas (~10–20%) podem aumentar secreção ~50%
ACTH (hipófise anterior)	Necessário, mas efeito pequeno	Atua de forma "permissiva"; ausência total diminui secreção

3. Feedback e função fisiológica

- Aldosterona → **rins**:
  - Excreção do excesso de K^+
  - Reabsorção de Na^+ → aumento do volume sanguíneo → normaliza pressão arterial → regula sistema renina-angiotensina
- Sistema renina-angiotensina e K^+ são os **principais controladores**; Na^+ e ACTH têm papel **secundário**.

4. Observações clínicas

- Bloqueio da **angiotensina II** (ex.: inibidor da ECA) → ↓ aldosterona plasmática sem alterar cortisol.
- Pequenas alterações de Na^+ ou ACTH → efeito modulador, mas não crítico.

EFEITOS DO CORTISOL NO METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

1. Estímulo da gliconeogênese

- **Aumento da formação de glicose no fígado** a partir de aminoácidos e outras substâncias.
- **Mecanismos principais:**
  - ↑ síntese de enzimas hepáticas para conversão de aminoácidos em glicose (via mRNA e transcrição gênica).
  - Mobilização de aminoácidos dos músculos → mais substrato para gliconeogênese.
  - Antagonismo da insulina → insulina normalmente inibe gliconeogênese.
- **Resultado:** maiores reservas de glicogênio hepático → prontidão para liberação de glicose entre refeições (epinefrina e glucagon facilitam).

2. Redução da utilização celular de glicose

- Diminuição da **captação de glicose** pela maioria das células, especialmente músculos e tecido adiposo.
- **Mecanismos:**
  - ↓ translocação dos transportadores GLUT4 para membrana celular → resistência à insulina.
  - ↓ expressão de proteínas de sinalização da insulina (IRS-1, PI3K).
  - Alterações no metabolismo de proteínas e lipídios → menos oxidação de NADH → menos glicólise.

3. Elevação da glicemia e “diabetes adrenal”

- Efeito combinado: ↑ produção de glicose + ↓ uso de glicose → **hiperglicemia**.
- Insulina aumenta, mas os tecidos estão **resistentes** → glicose não normaliza.
- Em casos graves, glicose plasmática pode subir **≥50% acima do normal** → chamado **diabetes adrenal**.
- Administração de insulina tem efeito limitado devido à resistência tecidual.

Resumo visual esquemático

1. Cortisol → fígado → ↑ enzimas gliconeogênicas → ↑ glicose.
2. Cortisol → músculos → ↑ aminoácidos → substrato para glicose.
3. Cortisol → tecidos periféricos → ↓ GLUT4 / ↓ sensibilidade à insulina → ↓ uso de glicose.
4. Resultado → hiperglicemia + resistência à insulina → diabetes adrenal.

Excesso de cortisol → ↑ produção de glicose + ↓ captação periférica + antagonismo à insulina → **resistência à insulina** e tendência à hiperglicemia.

EFEITOS DO CORTISOL NO METABOLISMO DE PROTEÍNAS

1. Redução das proteínas celulares nos tecidos extra-hepáticos

- **Causa:** ↓ síntese proteica + ↑ catabolismo de proteínas existentes.
- **Mecanismos:**
  - Redução do transporte de aminoácidos para células extra-hepáticas.
  - ↓ formação de RNA → ↓ síntese de proteínas, principalmente em **músculos** e **tecidos linfoides**.
- **Consequências:**
  - Fraqueza muscular intensa (ex.: dificuldade de levantar-se da posição agachada).
  - Redução da função imunológica (linfócitos e tecidos linfoides).

2. Aumento das proteínas hepáticas e plasmáticas

- **No fígado:** ↑ síntese de proteínas hepáticas e enzimas.
- **No plasma:** ↑ proteínas plasmáticas produzidas pelo fígado.
- **Mecanismo:** Cortisol ↑ transporte de aminoácidos para o fígado e ativa a produção de proteínas hepáticas.

3. Mobilização de aminoácidos

- **Extra-hepáticos:** ↓ transporte para células → aminoácidos liberados → ↑ concentração plasmática.
- **Fígado:** ↑ transporte de aminoácidos →
    - Maior desaminação → fornecimento de substratos para gliconeogênese.
    - ↑ síntese proteica hepática.
    - ↑ formação de proteínas plasmáticas.
    - Conversão de aminoácidos em glicose (gliconeogênese).

4. Efeito geral

- Cortisol **mobiliza aminoácidos dos tecidos periféricos** para o fígado,
- **Promove gliconeogênese hepática** e manutenção da concentração sanguínea de proteínas.
- Concilia catabolismo muscular e linfoide(induz morte e inibição de linfocitos, supri,imdo a resposta imune e bloqueando os sinais inflamatorios) com aumento da síntese hepática e plasmática.

EFEITOS DO CORTISOL NO METABOLISMO DA GORDURA

1. Mobilização de ácidos graxos

- Cortisol ↑ lipólise no tecido adiposo → ↑ ácidos graxos livres no plasma.
- Esses ácidos graxos são usados para gerar energia, especialmente em jejum ou estresse.
- **Mecanismo parcial:** ↓ transporte de glicose para adipócitos → ↓ glicerol-3-fosfato → triglicerídeos não são formados → liberação de ácidos graxos.
- Também ↑ oxidação de ácidos graxos nas células.

2. Efeito na economia de glicose

- A mobilização e oxidação de ácidos graxos reduz a dependência de glicose como fonte de energia.
- Permite **conservar glicose e glicogênio corporal** em períodos de jejum ou estresse.

3. Efeito do excesso de cortisol

- Pode causar **obesidade central**: deposição de gordura em tórax e face → “giba de búfalo” e “face em lua cheia”.
- Possível mecanismo: aumento da ingestão alimentar + depósito de gordura mais rápido que a mobilização e oxidação.

CORTISOL: RESISTÊNCIA AO ESTRESSE E À INFLAMAÇÃO

1. Aumento da secreção em resposta ao estresse

- Qualquer **estresse físico ou neurogênico** → ↑ ACTH pela hipófise anterior → ↑ cortisol pelas adrenais.
- Exemplo: fratura óssea em rato → secreção de corticosteroides aumenta 6x em 4–20 minutos.

2. Tipos de estresse que aumentam o cortisol

1. Trauma físico.
2. Infecção.
3. Exposição a calor ou frio intensos.
4. Administração de fármacos simpatomiméticos (ex: norepinefrina).
5. Cirurgia.
6. Injecção de substâncias necrosantes.
7. Restrição de movimentos.
8. Doenças debilitantes.

3. Funções possíveis do aumento de cortisol

- **Mobilização de reservas energéticas:**

    - Aminoácidos dos tecidos labeis (não essenciais) → usados para gliconeogênese e síntese de novas proteínas.
    - Ácidos graxos do tecido adiposo → usados para geração de energia.
- **Síntese de compostos essenciais:**
    - Aminoácidos podem ser usados para purinas, pirimidinas e fosfato de creatina → manutenção da vida celular e produção de novas células.
- **Proteção seletiva das proteínas funcionais:**
    - Cortisol mobiliza primeiro proteínas lábeis, preservando proteínas musculares contráteis e neurais até que seja necessário.

EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DO CORTISOL

1. Processo inflamatório (etapas básicas)

1. **Liberação de mediadores químicos:** histamina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, enzimas.
2. **Vasodilatação:** ↑ fluxo sanguíneo → eritema.
3. **↑ permeabilidade capilar:** extravasamento de plasma → edema.
4. **Infiltração leucocitária:** entrada de células de defesa.
5. **Fase tardia:** formação de tecido fibroso (regeneração/cicatrização).

2. Ações do cortisol (altos níveis)

A. Bloqueio da inflamação (fase inicial)

- Inibe liberação de mediadores inflamatórios.
- Reduz vasodilatação e permeabilidade capilar.
- Diminui formação de edema.
- Reduz migração de leucócitos.

B. Reversão da inflamação já instalada

- Acelera a **resolução do processo inflamatório**.
- Favorece a **regeneração tecidual**.

3. Efeito global

- Cortisol atua como potente **anti-inflamatório**.
- Pode **prevenir ou reduzir inflamações intensas** (ex.: doenças como artrite reumatoide).

Resumo final

Cortisol → bloqueia mediadores inflamatórios + reduz resposta vascular e celular → ↓ inflamação + ↑ recuperação tecidual

1. Efeitos anti-inflamatórios do cortisol (mecanismos)

Principais ações

1. **Estabilização dos lisossomos**
    a. ↓ liberação de enzimas proteolíticas(enzimas que quebram proteínas em pedaços menores)
    b. ↓ dano tecidual e inflamação
2. **↓ permeabilidade capilar**
    a. ↓ extravasamento de plasma → ↓ edema
3. **↓ migração de leucócitos e fagocitose**
    a. ↓ prostaglandinas e leucotrienos
    b. ↓ resposta inflamatória local
4. **Supressão do sistema imune**
    a. ↓ linfócitos (principalmente T)
    b. ↓ anticorpos → ↓ reação inflamatória
5. **↓ febre**
    a. ↓ interleucina-1 → ↓ estímulo do hipotálamo
    b. ↓ vasodilatação

 Efeito global: bloqueio de praticamente todas as fases da inflamação

2. Resolução da inflamação

- Cortisol pode **reduzir inflamação já instalada** em horas ou dias
- ↑ regeneração tecidual

Possíveis mecanismos

- Mobilização de aminoácidos → reparo tecidual
- ↑ gliconeogênese → mais energia (glicose)
- ↑ ácidos graxos → energia celular
- Remoção/inativação de mediadores inflamatórios

3. Aplicações clínicas

- Doenças inflamatórias:
  - Artrite reumatoide
  - Febre reumática
  - Glomerulonefrite aguda
- Reduz inflamação em ~24h
- Não trata a causa, mas **evita danos da inflamação**

4. Efeitos em alergias

- Não impede reação antígeno-anticorpo
- Mas ↓ inflamação associada
- Pode prevenir **choque anafilático** (alergia)

5. Efeitos no sistema imune e sangue

- ↓ eosinófilos e linfócitos (rápido)
- Atrofia de tecidos linfoides
- ↓ imunidade → risco de infecções graves
- Uso clínico: prevenir rejeição de transplantes

Outros efeitos

- ↑ produção de hemácias
  - Excesso → policitemia
  - Deficiência → anemia

6. Mecanismo de ação celular (genômico)

1. Cortisol (lipossolúvel) → entra na célula
2. Liga-se a receptor citoplasmático
3. Complexo vai ao núcleo
4. Liga-se ao DNA (elementos de resposta)
5. ↑ ou ↓ transcrição gênica → mRNA → proteínas

Tempo:

- Início: 45–60 min
- Efeito máximo: horas a dias

7. Ações não genômicas

- Efeitos rápidos (minutos)
- Alteração do transporte de íons
- Contribuem para efeitos terapêuticos

Resumo final

Cortisol → ↓ inflamação (todas as fases) + ↓ imunidade + ↑ energia e reparo → essencial no estresse, mas em excesso pode causar imunossupressão e efeitos adversos

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE CORTISOL

1. Controle principal

- A secreção de cortisol é controlada **quase totalmente pelo ACTH** (hipófise anterior).
- ACTH também estimula a produção de **androgênios adrenais**.

2. Eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HHA)

Sequência

1. **Hipotálamo** → secreta **FLC (CRH)**

2. **Hipófise anterior** → secreta **ACTH**
3. **Córtex adrenal (zona fasciculada)** → secreta **cortisol**

 Fluxo:
FLC (CRH) → ACTH → Cortisol

3. Controle do ACTH

- FLC (CRH) produzido no **núcleo paraventricular do hipotálamo**.
- Transportado pelo sistema porta hipofisário → estimula ACTH.
- Sem FLC → secreção de ACTH é mínima.

4. Mecanismo de ação do ACTH

- ACTH → ativa **adenilil ciclase** na célula adrenal
- ↑ **AMPc (segundo mensageiro)**
- Ativa enzimas → produção de esteroides

Etapa chave

- Ativação da **proteína quinase A (PKA)**
- Conversão de **colesterol → pregnenolona** (etapa limitante da síntese)

5. Efeitos do ACTH

- **Curto prazo:** ↑ secreção de cortisol (minutos)
- **Longo prazo:**
  - Hipertrofia do córtex adrenal
  - Proliferação celular (zonas fasciculada e reticular)

6. Influência do estresse

- Estresse físico ou mental → ↑ CRH → ↑ ACTH → ↑ cortisol (até 20x)

Exemplos de estímulos

- Dor, trauma, cirurgia
- Estresse emocional (sistema límbico: amígdala e hipocampo)

 Via neural:
Estímulo → tronco cerebral / sistema límbico → hipotálamo → CRH

Resumo final

Estresse → hipotálamo (CRH) → hipófise (ACTH) → adrenal → cortisol
→ aumento rápido (minutos) e potente da secreção hormonal

FEEDBACK NEGATIVO DO CORTISOL

Ação inibitória

O cortisol elevado atua em dois níveis:

1. **Hipotálamo**
    a. ↓ secreção de FLC (CRH)
2. **Hipófise anterior**
    a. ↓ secreção de ACTH

 Resultado: ↓ produção de cortisol (autocontrole hormonal)

SISTEMA COMPLETO DE CONTROLE (EIXO HHA)

Fluxo básico

- Estresse → hipotálamo (CRH/FLC)
- → hipófise (ACTH)
- → adrenal → cortisol

Feedback

- Cortisol ↑ → inibe CRH + ACTH

 Equilíbrio dinâmico

PAPEL DO ESTRESSE

- Estímulos de estresse **superam o feedback negativo**
- Provocam ↑ intenso e rápido de cortisol
- Podem causar:
  - Picos ao longo do dia
  - Secreção prolongada (estresse crônico)

RITMO CIRCADIANO DO CORTISOL

Variação diária

- **Manhã (antes de acordar):** pico (~20 µg/dL)
- **Noite (meia-noite):** mínimo (~5 µg/dL)

Características

- Controlado por ciclos do hipotálamo (≈24h)
- Depende do **ciclo sono–vigília**
- Pode mudar se hábitos de sono mudarem

IMPORTÂNCIA CLÍNICA

- Dosagem de cortisol deve considerar o **horário da coleta**
- Evita interpretações erradas

Resumo final

Estresse → ativa eixo HHA → ↑ cortisol
Cortisol → feedback negativo → ↓ CRH e ACTH
+ ritmo circadiano → variação ao longo do dia

SÍNTESE DE ACTH E PEPTÍDEOS ASSOCIADOS (POMC)

1. Molécula precursora

- **POMC (pró-opiomelanocortina)** = pré-pró-hormônio
- Origina vários peptídeos:
  - **ACTH**
  - **MSH (hormônio melanócito-estimulante)**
  - **β-lipotropina**
  - **β-endorfina**

2. Processamento depende do tecido

- **Hipófise anterior (PC1)** → ACTH + β-endorfina + β-lipotropina
- **Hipotálamo (PC2)** → MSH (α, β, γ)
- Diferentes enzimas → diferentes produtos

3. Funções principais dos derivados

ACTH

- Estimula córtex adrenal → ↑ cortisol
- Possui leve efeito tipo MSH

MSH

- Estimula melanócitos → ↑ melanina (pigmentação da pele)
- Importante também no controle do apetite (hipotálamo)

β-endorfina

- Ação analgésica (semelhante a opioides)

β-lipotropina

- Relacionada ao metabolismo lipídico

4. Relação clínica

- ↑ ACTH (ex: doença de Addison) → ↑ MSH
  → **hiperpigmentação da pele**
- ACTH tem ~1/30 da ação do MSH, mas:
  - Está em maior quantidade → efeito relevante

ANDROGÊNIOS ADRENAIS

1. Principais hormônios

- **Desidroepiandrosterona (DHEA)** (principal)
- Pequenas quantidades de:
  - Estrogênio
  - Progesterona

2. Características

- Ação **androgênica fraca**
- Mais importantes em:
  - Vida fetal
  - Mulheres

3. Funções

- Contribuem para:
  - Desenvolvimento sexual precoce
  - Pelos pubianos e axilares (principalmente em mulheres)
- Podem ser convertidos em:
  - **Testosterona** (em tecidos periféricos)

Resumo final

POMC → ACTH + MSH + β-endorfina + β-lipotropina
→ múltiplas funções: eixo adrenal, pigmentação, analgesia e metabolismo

Androgênios adrenais → efeitos sexuais leves + conversão em testosterona

ANORMALIDADES ADRENOCORTICAIS

1. Hipoadrenalismo → Doença de Addison

A doença de Addison é a **insuficiência crônica do córtex adrenal**, que leva à **falta de cortisol e aldosterona**, causando fraqueza, hiponatremia, hipercalemia e pigmentação da pele.

Causas

Destruição do córtex adrenal

> Na forma mais comum (autoimune), o sistema imunológico ataca e destrói as células do córtex adrenal.
> Com o tempo, há **perda progressiva do tecido funcional**.
> Menos células → menos produção hormonal → falência adrenal.

- Autoimunidade (≈80%)
- Tuberculose- infecção cronica das adrenasis-destruição do cortex-defict de cortisol e aldosteroa-addison- bacteria mycobaterium tuberculosis
- Câncer (invasão adrenal)
- ↓ ACTH (insuficiência secundária)

A. Deficiência de mineralocorticoides (aldosterona)

- ↓ reabsorção de Na^+ → ↑ perda de Na^+, Cl^- e água
- ↓ volume extracelular → **hipotensão e choque**

 Alterações:

- Hiponatremia
- Hipercalemia
- Acidose leve

B. Deficiência de glicocorticoides (cortisol)

- ↓ gliconeogênese → **hipoglicemia**
- ↓ mobilização de proteínas e gorduras
- Fraqueza muscular
- ↓ resistência ao estresse(o cortisol ajuda o corpo a lidar com situações de estresse fisico ou emocional

C. Pigmentação (hiperpigmentação)

- ↓ cortisol → ↓ feedback
- ↑ ACTH + ↑ MSH
- ↑ melanina → escurecimento da pele

D. Quadro clínico geral

- Fraqueza intensa
- Hipotensão
- Choque (se não tratado)

E. Tratamento

- Reposição de:
  - Glicocorticoides
  - Mineralocorticoides

F. Crise addisoniana (emergência)

- Estresse (infecção, cirurgia)
- Necessidade ↑ de cortisol (até 10x)
- Risco de morte se não tratado

2. Hiperadrenalismo → Síndrome de Cushing

A **síndrome de Cushing** é um quadro clínico caracterizado por **hipercortisolismo crônico**, ou seja, níveis elevados e persistentes de cortisol no organismo, independentemente da causa.

Causas

1. ↑ ACTH (mais comum)
    a. Adenoma hipofisário → **Doença de Cushing**
2. ↑ CRH (hipotálamo)
3. ACTH ectópico (tumores)- hormonio produzido por celulas que normalmente nao fazem acth
4. Tumor adrenal (produção direta de cortisol)
5. Uso prolongado de glicocorticoides(o uso desses corticoides faz com que o crh e acth nao exercam suas funcoes, pq como tem, nao precisa. Por feedback

Fisiopatologia

- ↑ cortisol (principal)
- ↑ androgênios (em alguns casos)

- **A. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA)**
- Adenoma hipofisário secreta **ACTH** continuamente
- Estímulo crônico do córtex adrenal → **hiperplasia da zona fasciculada e reticular**
- Produção excessiva de **cortisol**
    - Cortisol normalmente exerce **feedback negativo** sobre hipófise e hipotálamo, mas o adenoma hipofisário é **resistente ao feedback**

Manifestações clínicas

- Redistribuição de gordura: o excesso de cortisol causa redistribuição de gordura, eu aumento alimentação, mas nao dá tempo de fazer lipolise e oxidação, cortisol aumenta a resistencia a insulina, maior armazenamento de gordura visceral. o excesso de cortisol promove

lipólise nos membros e acúmulo de gordura no tronco e face, causando redistribuição característica da gordura corporal. essas regiões reagem mais ao cortisol e à insulina, favorecendo o acúmulo de gordura nelas.

“Face em lua cheia” (rosto arredondado, inchado e cheio de gordura)

  - “Giba de búfalo”- pretuberancia ou curva acentuada superior das costas, devido a redistribuição de gorduras.
- Obesidade central
- Acne e hirsutismo(crescimento excessivo de pelo em locais onde os homens tem mais pelo
- Hipertensão (efeito mineralocorticoide)

Diagnóstico

- Teste da dexametasona: ajuda a diferenciar se o excesso de cortisol vem de uma causa dependente ou independente de acth
  - Não suprime → suspeita de Cushing
  - Supressão em altas doses → origem hipofisária

Características laboratoriais

- Dependente de ACTH:
  - ↑ ACTH + ↑ cortisol
- Independente:
  - ↓ ACTH + ↑ cortisol

Resumo final comparativo

Característica	Addison	Cushing
Cortisol	↓	↑
Aldosterona	↓	normal/↑ leve
ACTH	↑ (primária)	↑ ou ↓
Pele	Escura	Normal
Pressão	↓	↑
Energia	↓	variável

Resumo geral

- **Addison → deficiência hormonal → choque, fraqueza, hiperpigmentação**
- **Cushing → excesso de cortisol → obesidade central, hipertensão, alterações metabólicas**

1. Regulação da Aldosterona

Principais controladores:

- ↑ **K^+ (potássio)** → ↑ aldosterona (principal estímulo)
- ↑ **angiotensina II** → ↑ aldosterona (via sistema renina-angiotensina)
- ↑ **Na^+ (sódio)** → ↓ leve da aldosterona
- **ACTH** → efeito **permissivo** (pouco importante direto)

 Funções da aldosterona:

- ↑ reabsorção de Na^+ e água → ↑ volemia e PA
- ↑ excreção de K^+

2. Cortisol – Metabolismo

Carboidratos

- ↑ **gliconeogênese hepática**
- ↑ glicemia
- ↓ captação de glicose (resistência à insulina)

 Pode causar:

- Diabetes adrenal

Proteínas

- ↓ síntese proteica
- ↑ catabolismo (principalmente muscular)

 Consequências:

- fraqueza muscular
- imunossupressão

 Exceção: fígado → ↑ proteínas hepáticas

Gorduras

- ↑ lipólise → ↑ ácidos graxos no sangue
- uso de gordura como energia

 Excesso crônico: o excesso cronico de cortisol causa lipolise periferica+lipogenese visceral.

- obesidade central
- “face em lua cheia”
- “giba de búfalo”

⚡ 3. Cortisol e Estresse

Qualquer estresse ↑:

- trauma
- infecção
- cirurgia
- frio/calor

 Resultado:

- ↑ ACTH → ↑ cortisol

 Função:

- mobilizar energia (glicose, gordura, aminoácidos)

4. Efeito Anti-inflamatório

O cortisol:

- estabiliza lisossomos
- ↓ permeabilidade capilar
- ↓ leucócitos
- ↓ citocinas (ex: IL-1)
- ↓ febre

 Resultado:

- bloqueia inflamação
- acelera resolução

 Também:

- ↓ imunidade (pode causar infecções)

5. Mecanismo de Ação

- Hormônio esteroide → entra na célula
- Liga-se a receptor → atua no DNA
- ↑ ou ↓ transcrição gênica

Efeito:

- lento (horas a dias)

6. Regulação do Cortisol (Eixo HHA)

Hipotálamo → CRH
⬇
Hipófise → ACTH
⬇
Adrenal → cortisol

 Feedback negativo:

- cortisol ↓ CRH e ACTH

 Ritmo:

- ↑ manhã
- ↓ noite

🧬 7. POMC e Hormônios Relacionados

POMC origina:

- ACTH
- MSH
- endorfinas

🧠 ACTH pode estimular melanina → hiperpigmentação

⚠️ 8. Doenças

🧬 Doença de Addison

🧠 Baixo cortisol + aldosterona

Sintomas:

- hipoglicemia
- fraqueza
- desidratação
- hipotensão
- hipercalemia
- **hiperpigmentação**

🧠 Risco:

- Crise addisoniana

Síndrome de Cushing

🧠 Excesso de cortisol

Causas:

- ACTH ↑ (hipófise)
- tumor adrenal
- uso de corticoide

Sinais:

- hiperglicemia
- fraqueza muscular
- obesidade central
- estrias
- hipertensão
- imunossupressão

⚡ Síndrome de Conn ou hiperaldosteronismo primario

- Excesso de **aldosterona** produzido **independentemente do sistema renina-angiotensina**

Causas mais comuns:

Adenoma da zona glomerulosa do córtex adrenal
Hiperplasia bilateral da glândula adrenal

 Excesso de aldosterona

Achados:

- hipocalemia
- alcalose metabólica
- hipertensão (resistente a medicamentos comuns)
- ↓ renina

□ Síndrome adrenogenital ou hiperplasia adrenal congênita

Defeitos geneticos impedem a produção normal de cortisol e aldosterona o corpo tenta compensar, aumentando a produção de androgenos(hormonios masculinos)

- ↑ androgênios adrenais

□ Efeitos:

- virilização (mulher) - caracteristicas fisicas masculinas
- puberdade precoce (criança)

- **Hiperprodução de andrógenos** → virilização: em mulheres, crescimento de pelos faciais e corporais, engrossamento da voz, aumento do clitóris; em crianças, desenvolvimento sexual precoce.
- **Hipoprodução de andrógenos** → pouca consequência em homens adultos (porque os testículos produzem a maior parte da testosterona), mas pode causar **redução do libido e pelos corporais** em mulheres.

□ Resumo Final (pra prova)

□ Aldosterona:

- regulada por **K^+ e angiotensina II**

□ Cortisol:

- ↑ glicose
- ↓ proteínas
- ↑ lipólise
- anti-inflamatório
- essencial no estresse

□ Controle:

- eixo **CRH → ACTH → cortisol**
- feedback negativo

 Doenças-chave:

- Addison → deficiência
- Cushing → excesso
- Conn → excesso de aldosterona

Doença	Fisiopatologia (resumida)	Principais Hormônios Alterados	Principais Sintomas
Doença de Addison (insuficiência adrenal primária)	Destruição do córtex adrenal (autoimune, TB, etc.) → falha na produção hormonal	↓ cortisol, ↓ aldosterona, ↑ ACTH	Fraqueza, hipotensão, hipoglicemia, hiponatremia, hipercalemia, hiperpigmentação, risco de choque
Insuficiência adrenal secundária	↓ ACTH (problema hipofisário) → queda secundária do cortisol	↓ cortisol, ACTH baixo/normal, aldosterona normal	Fraqueza, fadiga, hipoglicemia leve, **sem hiperpigmentação**, pressão geralmente normal
Síndrome de Cushing (geral)	Excesso crônico de cortisol (endógeno ou exógeno)	↑ cortisol (± ↑ ACTH dependendo da causa)	Obesidade central, face em lua cheia, giba de búfalo, hipertensão, hiperglicemia, fraqueza muscular, estrias, imunossupressão
Doença de Cushing (hipofisária)	Adenoma hipofisário secreta ACTH → hiperestimula adrenal	↑ ACTH, ↑ cortisol	Manifestações de Cushing + possível hiperpigmentação
Cushing ectópico (ACTH ectópico)	Tumores produzem ACTH fora da hipófise → estímulo adrenal excessivo	↑ ACTH muito alto, ↑ cortisol	Quadro de Cushing mais intenso, hipocalemia frequente
Cushing por tumor adrenal	Tumor adrenal secreta cortisol independentemente do ACTH	↑ cortisol, ↓ ACTH	Quadro de Cushing + ACTH suprimido
Síndrome de Conn (hiperaldosteronismo primário)	Adenoma ou hiperplasia da zona glomerulosa → excesso de aldosterona	↑ aldosterona, ↓ renina	Hipertensão, hipocalemia, alcalose metabólica, fraqueza muscular

Hiperplasia adrenal congênita	Defeito enzimático na síntese de cortisol → ↑ ACTH → ↑ andrógenos	↓ cortisol (± ↓ aldosterona), ↑ ACTH, ↑ andrógenos	Virilização em mulheres, puberdade precoce em crianças, alterações genitais, possível perda de sal (formas graves)

-

Pâncreas – Função Endócrina

- Além da digestão, secreta:
  - **Insulina**
  - **Glucagon**
- Função principal:
  Regular o metabolismo de:
  - Glicose
  - Lipídios
  - Proteínas
- Outros hormônios:
  - Amilina
  - Somatostatina
  - Polipeptídeo pancreático
    (funções menos definidas)

Estrutura do Pâncreas

1. Ácinos (exócrino)

- Produzem suco digestivo → duodeno

2. Ilhotas de Langerhans (endócrino)

- 1 a 2 milhões de ilhotas
- Secretam hormônios diretamente no sangue
- Ricas em capilares

Tipos Celulares das Ilhotas

- **Células β (60%)**
  - Secretam: insulina + amilina
- **Células α (25%)**
  - Secretam: glucagon
- **Células δ (10%)**
  - Secretam: somatostatina
- **Células PP**
  - Secretam: polipeptídeo pancreático

Regulação entre Hormônios

- Insulina ↓ glucagon
- Amilina ↓ insulina
- Somatostatina ↓ insulina e glucagon

 Existe **controle local (parácrino)** entre as células

Ideia-chave

➡ As ilhotas funcionam como um sistema integrado que regula o metabolismo energético por meio da interação entre seus hormônios.

iNSULINA E SEUS EFEITOS METABÓLICOS

1. Contexto Histórico e Importância

- Descoberta em **1922** por Frederick Banting e Charles Best
- Transformou o diabetes grave:
  - Antes → evolução rápida para morte
  - Depois → condição controlável

2. Importância Metabólica Geral

A insulina não atua apenas na glicose:

 Atua profundamente em:

- **Carboidratos**
- **Lipídios**
- **Proteínas**

 Importante:

- Complicações do diabetes estão muito ligadas ao metabolismo de **gorduras**:
  - Acidose (cetoacidose)
  - Aterosclerose (a glicose alta no sangue lesa o endotelio, aumenta a inflamação e facilita o deposito de gorduras ldl
- Diabetes prolongado sem tratamento:
  - ↓ síntese proteica
  - ↑ catabolismo → perda de massa corporal
  - Disfunções celulares

3. Insulina como Hormônio da Abundância Energética

- Secretada quando há:
  - ↑ ingestão de alimentos
  - Principalmente **carboidratos**

 Função central:
➡ **Promover armazenamento de energia**

4. Efeitos Metabólicos Detalhados

A. Metabolismo dos Carboidratos

- ↑ captação de glicose pelas células
- ↑ formação de **glicogênio**:
  - Fígado
  - Músculo

- ↓ produção de glicose (gliconeogênese)

➡ Quando há excesso:

- Glicose → convertida em **ácidos graxos** → armazenada como gordura

B. Metabolismo dos Lipídios

- ↑ síntese de ácidos graxos no fígado
- ↑ formação de triglicerídeos
- ↑ armazenamento no tecido adiposo
- ↓ lipólise (quebra de gordura)

 Sem insulina:

- ↑ quebra de gordura → liberação de ácidos graxos
- Formação de **corpos cetônicos** → risco de **cetoacidose**

C. Metabolismo das Proteínas

- ↑ entrada de aminoácidos nas células
- ↑ síntese de proteínas
- ↓ degradação proteica

 Sem insulina:

- ↑ catabolismo proteico
- Perda muscular
- Alterações funcionais celulares

5. Integração dos Efeitos

A insulina atua como um hormônio **anabólico**:

 Promove:

- Armazenamento de energia
- Crescimento e manutenção dos tecidos

 Inibe:

- Processos catabólicos (quebra de reservas)

6. Consequências da Deficiência de Insulina

- **Carboidratos** → hiperglicemia
- **Lipídios** → cetose / cetoacidose
- **Proteínas** → perda de massa muscular

➡ Resultado global:
 Estado **catabólico generalizado**

Resumo Final Integrado

- Insulina = **hormônio da abundância e armazenamento**
- Atua em todos os metabolismos:
  - Glicose → glicogênio/gordura
  - Gordura → armazenamento
  - Proteína → síntese
- Sua ausência leva a:
  catabolismo + complicações metabólicas graves

QUÍMICA E SÍNTESE DA INSULINA

1. Estrutura Química

- Insulina = **proteína pequena**
- Peso molecular: ~5808
- Composta por:
  - **Cadeia A**
  - **Cadeia B**
- Ligadas por:
  - **Ligações dissulfeto**

 Importante:
➡ Separação das cadeias → **perda da atividade biológica**

2. Etapas da Síntese (células β pancreáticas)

1. Pré-proinsulina

- Formada no **retículo endoplasmático rugoso (RER)**
- Origem: tradução do mRNA
- Peso molecular: ~11.500

2. Proinsulina

- Formação após clivagem no RER
- Peso molecular: ~9.000
- Estrutura:
  - Cadeia A
  - Cadeia B
  - **Cadeia C (peptídeo C)**

3. Insulina ativa

- Formada no **complexo de Golgi**
- Clivagem da proinsulina → gera:
  - **Insulina (cadeias A + B)**
  - **Peptídeo C**

3. Armazenamento e Secreção

- Insulina + peptídeo C:
  - Armazenados em **grânulos secretores**
  - Secretados em **quantidades equimolares**

 Produto final:

- 90–95% → insulina ativa
- 5–10% → proinsulina

4. Peptídeo C

- **Não tem ação insulínica significativa**
- Pode:
  - Ativar enzimas (Na^+/K^+-ATPase, NO sintase)
  - Função ainda não totalmente esclarecida

Importância clínica

- Usado para avaliar produção endógena de insulina
- No diabetes tipo 1:
  - ↓ peptídeo C (baixa produção própria)

5. Transporte e Metabolismo

- Circula no sangue:
  - **Forma livre**

Meia-vida

- ~6 minutos

Remoção

- Eliminada em 10–15 minutos
- Degradada pela **insulinase**:
  - Principal: fígado
  - Também: rins, músculos

6. Importância da Meia-vida Curta

- Permite:
  - Controle rápido da glicemia
  - Ajuste dinâmico da ação hormonal

Resumo Final Integrado

Pré-proinsulina → Proinsulina → **Insulina + Peptídeo C**

- Secretados juntos
- Insulina = ativa
- Peptídeo C = marcador clínico

➡ Insulina:

- Vida curta
- Ação rápida
- Controle preciso do metabolismo

ATIVAÇÃO DO RECEPTOR DE INSULINA

1. Ligação inicial

- Insulina liga-se ao **receptor de membrana**
- Receptor = **proteína (~300.000 Da)**

2. Estrutura do receptor

- **4 subunidades ($\alpha_2\beta_2$)**:
  - **α (externas)** → ligação com a insulina
  - **β (transmembrana)** → atividade intracelular
- Unidas por:
  - **Ligações dissulfeto**

3. Mecanismo de ativação

1. Insulina liga-se à subunidade α
2. Ativação das subunidades β
3. **Autofosforilação (tirosina-quinase)**
4. Fosforilação de proteínas intracelulares:
   a. **IRS (IRS-1, IRS-2, IRS-3)**

4. Efeito intracelular geral

- Ativação de algumas enzimas
- Inibição de outras

 Resultado:
➡ Controle do metabolismo de:

- Carboidratos
- Lipídios
- Proteínas

Insulina se liga ao receptor

- O receptor (que é uma tirosina-quinase) é ativado
- Ele fosforila proteínas internas
- Isso inicia a cascata de sinalização celular

- Glicose sobe no sangue → pâncreas libera insulina
- Insulina ativa seu receptor
- Sinal intracelular é ativado
- Vesículas com GLUT4 vão até a membrana (translocação)
- GLUT4 permite a entrada de glicose na célula

GLUT	Insulina?	Afinidade	Principais tecidos	Função
GLUT1	Não	Alta	Cérebro, hemácias	Captação basal
GLUT2	Não	Baixa	Fígado, pâncreas, intestino	Sensor e regulação
GLUT4	Sim	Moderada	Músculo, gordura	Captação pós-refeição
GLUT5	Não	Específica para frutose	Intestino	Transporte de frutose

EFEITOS CELULARES DA INSULINA

1. Efeito Rápido (segundos)

Captação de glicose

- ↑ entrada de glicose (principalmente em músculo e tecido adiposo)
- Mecanismo:
    - Translocação de vesículas com **transportadores GLUT-4** para a membrana

 Importante:

- Neurônios → independentes de insulina

2. Outros efeitos imediatos

- ↑ entrada de:
    - Aminoácidos(a insulina estimula a **ativação e/ou inserção de transportadores de aminoácidos na membrana**
    - Potássio (K^+)
    - Fosfato

3. Efeitos intermediários (10–15 min)

- Alteração da atividade enzimática
- Base:
    - **Mudanças na fosforilação de enzimas**

4. Efeitos tardios (horas a dias)

- ↑ síntese de proteínas
- ↑ tradução de mRNA
- ↑ transcrição gênica (DNA → RNA)

 Resultado:
➡ **Remodelação da maquinaria celular**

RESUMO FINAL (FLUXO)

Insulina → receptor ($\alpha_2\beta_2$) → autofosforilação → IRS → cascatas intracelulares →

- ↑ glicose na célula (GLUT-4)
- ↑ aminoácidos e íons
- ↑ atividade enzimática
- ↑ síntese proteica

IDEIA-CHAVE

 A insulina atua em **múltiplos tempos**:

- Rápido → transporte de substâncias
- Intermediário → modulação enzimática
- Lento → alteração genética e estrutural

EFEITO DA INSULINA NO METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS

1. Após refeição rica em carboidratos

- ↑ glicose no sangue
  ➡ estimula secreção de **insulina**

 A insulina promove:

- Captação de glicose
- Utilização
- Armazenamento

 Principais tecidos:

- Músculo
- Tecido adiposo
- Fígado

2. MÚSCULO E UTILIZAÇÃO DE GLICOSE

Situação basal (repouso)

- Baixa insulina →
  - Membrana pouco permeável à glicose
- Músculo usa principalmente:
  - **Ácidos graxos**

Situações de alta utilização de glicose

1. Exercício físico

- Contração muscular → ativa **GLUT-4** (onsegue estimular o **GLUT4 mesmo sem insulina**.

- Entrada de glicose:
  - **Independente de insulina**

2. Pós-prandial (após refeição)

- ↑ glicose + ↑ insulina
  ➡ forte captação de glicose pelo músculo

 Consequência:

- Glicose passa a ser principal fonte energética

3. ARMAZENAMENTO NO MÚSCULO

Glicogênio muscular

- Se não há exercício:
  - Glicose → **glicogênio**
- Capacidade:
  - ~2–3% da massa muscular

Função do glicogênio

- Reserva energética rápida
- Importante para:
  - Exercícios intensos
  - Energia anaeróbica

 Pode gerar energia:

- Mesmo sem oxigênio → glicólise → ácido lático

4. EFEITO DA INSULINA NO TRANSPORTE DE GLICOSE

Sem insulina

- Glicose quase não entra na célula
- Concentração intracelular ≈ zero

Com insulina

- ↑ transporte de glicose (via GLUT-4)
- ↑ concentração intracelular

 Efeito quantitativo:

- A insulina pode aumentar a captação de glicose em até **15 vezes**

5. MECANISMO PRINCIPAL

- Insulina → ativa receptor
- → translocação de vesículas com **GLUT-4**
- → ↑ entrada de glicose na célula

RESUMO FINAL (VISÃO INTEGRADA)

Pós-refeição:
➡ ↑ glicose → ↑ insulina →

- Músculo capta glicose
- Usa como energia
- Armazena como glicogênio

Sem insulina:

- Músculo usa ácidos graxos
- Pouca entrada de glicose

IDEIA-CHAVE

 A insulina transforma o músculo de um tecido que usa gordura em um tecido que **capta e armazena glicose** após a alimentação.

RESUMO ESQUEMÁTICO: INSULINA E O FÍGADO

1. Captação e Armazenamento de Glicose pelo Fígado

Objetivo: armazenar glicose pós-refeição como glicogênio.
Mecanismos principais:

1. **Inativação da fosforilase hepática**
    a. Impede a quebra do glicogênio em glicose.
2. **Aumento da captação de glicose pelas células hepáticas**
    a. Enzima **glicocinase** fosforila glicose → retida dentro da célula.
3. **Estimula a síntese de glicogênio**
    a. Ativa **glicogênio sintase** → polimeriza glicose em glicogênio. forma molecula grande

Resultado:

- Aumento do glicogênio hepático até 5–6% da massa do fígado (~100 g).

2. Liberação de Glicose Entre Refeições

Objetivo: manter glicemia estável quando não há ingestão de alimentos.
Eventos principais:

1. **Queda da glicose sanguínea** → redução da secreção de insulina pelo pâncreas.
2. **Fim do efeito de armazenamento**
    a. Interrupção da síntese de glicogênio.
    b. Redução da captação de glicose pelo fígado.
3. **Ativação da fosforilase hepática** → glicogênio convertido em glicose fosfato.
4. **Ativação da glicose fosfatase** → remove fosfato da glicose → glicose livre é liberada para o sangue.

Resultado:

- Cerca de 60% da glicose da refeição é armazenada e depois liberada, prevenindo hipoglicemia.

3. Conversão de Glicose em Ácidos Graxos (Lipogênese)

Quando ocorre: excesso de glicose além do que pode ser armazenado como glicogênio ou usado no metabolismo hepático.
Processo:

- Glicose → ácidos graxos → triglicerídeos → transportados em lipoproteínas de baixa densidade → tecido adiposo para armazenamento.

Função:

- Armazenar energia de forma eficiente como gordura.

4. Inibição da Gliconeogênese

Objetivo: impedir a produção de glicose a partir de fontes não-carboidrato.
Mecanismos:

1. Redução das enzimas hepáticas necessárias para gliconeogênese.
2. Redução da liberação de aminoácidos pelos músculos → menos precursores para gliconeogênese.

Resultado:

- Diminuição da produção de glicose pelo fígado durante excesso de insulina.

5. Síntese de Lipídios e Distribuição

- Quando glicogênio hepático está saturado:
  - Excesso de glicose → ácidos graxos → triglicerídeos → transportados para tecido adiposo.
- Insulina **promove o armazenamento de energia** e evita excesso de glicose circulante.

Efeito da Insulina no Cérebro

- **Diferente de outros tecidos:**
  - Neurônios captam glicose **independentemente da insulina**.
  - Usam quase exclusivamente glicose como fonte de energia.
- **Consequência:**
  - Glicemia deve se manter sempre acima do crítico (~20–50 mg/dL) para evitar **hipoglicemia** → irritabilidade, convulsões, coma.

2. Efeito da Insulina em Outras Células (Exceto Neurônios)

- **Músculos e células adiposas:**
  - Insulina aumenta **captação e utilização de glicose**.
- **Tecido adiposo:**
  - Glicose → substrato para o **glicerol** dos triglicerídeos → favorece **armazenamento de gordura**.

3. Efeito da Insulina no Metabolismo das Gorduras

3.1 Síntese e Armazenamento de Gordura

- **Mecanismos principais:**
  - **Poupador de gordura:**
    - Ao aumentar a utilização da glicose, reduz o uso de gordura como energia.
  - **Síntese de ácidos graxos no fígado:**
    - Glicose → piruvato → acetil-CoA → ácidos graxos.
    - Excesso de citrato/isocitrato ativa **acetil-CoA carboxilase** → forma malonil-CoA → síntese de ácidos graxos.
    - **Formação de triglicerídeos:** Ácidos graxos → triglicerídeos → liberados em lipoproteínas → tecido adiposo.
    - Insulina ativa **lipoproteína lipase** → quebra triglicerídeos → absorção pelas células adiposas.

3.2 Armazenamento nas células adiposas

- **Inibição da lipase hormônio-sensível** → impede liberação de ácidos graxos do tecido adiposo.
- **Transporte de glicose para adipócitos** → formação de **glicerol fosfato** → essencial para triglicerídeos.
- **Resultado:** insulina garante que gordura seja armazenada e não liberada.

4. Deficiência de Insulina

4.1 Lipólise e uso de gordura

- Sem insulina:
  - Lipase hormônio-sensível ativada → quebra triglicerídeos → aumento de **ácidos graxos livres e glicerol** no sangue.
  - Ácidos graxos passam a ser **principal fonte de energia**, exceto para o cérebro.

4.2 Consequências metabólicas

- Aumento rápido da concentração plasmática de ácidos graxos livres.
- Glicose não utilizada e disponível é reduzida → risco de hiperglicemia e cetoacidose em diabetes tipo 1. Falta de insulina → aumento da quebra de gordura → produção excessiva de corpos cetônicos → acidificação do sangue → **cetoacidose**

5. Fluxo Integrado: Insulina x Ausência de Insulina

Com Insulina:

- ↑ Captação de glicose por músculos e tecido adiposo
- ↑ Síntese de glicogênio e triglicerídeos
- ↓ Lipólise → gordura armazenada
- Poupador de energia → glicose usada preferencialmente, gordura armazenada

Sem Insulina:

- ↑ Lipólise → ácidos graxos e glicerol no sangue
- ↑ Uso de gordura como energia
- ↓ Captação de glicose (exceto cérebro) → glicose circulante aumenta
- Acúmulo de corpos cetônicos → risco de cetoacidose

. Deficiência de Insulina e Lipídios Plasmáticos

- **Excesso de ácidos graxos no plasma** → fígado converte parte em:
  - **Colesterol**

    - **Fosfolipídios**
- Junto com triglicerídeos produzidos pelo fígado → **liberados em lipoproteínas**.
- **Consequências:**
    - Lipoproteínas plasmáticas podem aumentar até 3x.
    - Lipídios plasmáticos > 0,6% → risco de **aterosclerose**, especialmente em diabetes grave.

2. Cetose e Acidose na Falta de Insulina

- **Mecanismo:**
    - ↑ Ácidos graxos no fígado → ↑ transporte via carnitina para mitocôndrias.
    - Beta-oxidação rápida → ↑ acetil-CoA.
    - Excesso de acetil-CoA → condensação → **ácido acetoacético** → liberado no sangue.
    - Tecido periférico: uso do ácido acetoacético é deprimido → acumulação.
- **Formação de corpos cetônicos:**
    - Ácido acetoacético
    - Ácido β-hidroxibutírico
    - Acetona
- **Consequências clínicas:**
    - **Cetose:** alta concentração de corpos cetônicos.
    - **Acidose grave:** pH sanguíneo reduzido → risco de coma e morte em diabetes grave.

3. Fluxo Integrado: Ausência de Insulina – Carboidratos e Gorduras

Evento	Efeito Principal	Consequência
↓ Insulina	↑ Lipólise nas adiposas	↑ Ácidos graxos livres e glicerol no sangue
Excesso de ácidos graxos	↑ Síntese de triglicerídeos, colesterol	↑ Lipídios plasmáticos → aterosclerose

no fígado	e fosfolipídios	
Beta-oxidação de ácidos graxos	↑ Acetil-CoA → corpos cetônicos	↑ Cetose → acidose → risco de coma
Tecidos periféricos	↓ Utilização de glicose e ácido acetoacético	Energia depende de ácidos graxos → hiperglicemia persistente

Efeito da Insulina na Síntese e Armazenamento de Proteínas

- **Contexto:** pós-refeição → excesso de nutrientes → armazenamento de carboidratos, gorduras e proteínas depende da insulina.
- **Mecanismos principais:**
  - **Transporte de aminoácidos para as células**
    - Aminoácidos mais intensamente transportados: **valina, leucina, isoleucina, tirosina, fenilalanina**.
    - Insulina e **hormônio do crescimento** atuam sinergicamente, mas cada um afeta aminoácidos diferentes.
  - **Estimula tradução de RNA mensageiro**
    - Ribossomos ativados → síntese de novas proteínas.
    - Sem insulina → ribossomos “desligam” → síntese interrompida.
  - **Aumenta transcrição de genes específicos**
    - Mais RNA produzido → maior síntese de proteínas e enzimas envolvidas no armazenamento de carboidratos, gorduras e proteínas.
  - **Inibição do catabolismo proteico**
    - Reduz degradação das proteínas pelas células, especialmente músculos.
    - Conserva aminoácidos intracelulares.
  - **Depressão da gliconeogênese hepática**
    - Menos aminoácidos convertidos em glicose → conservação das reservas de proteínas.

Resumo: insulina promove **formação de proteínas** e impede sua **degradação**, preservando o estoque corporal de aminoácidos.

2. Consequências da Deficiência de Insulina

- **Catabolismo proteico elevado** → quebra de proteínas musculares e outros tecidos.
- **Aminoácidos plasmáticos aumentados** → usados como energia ou para gliconeogênese.
- **Excreção urinária de ureia aumenta** → perda de nitrogênio e proteínas.
- **Impacto clínico:** fraqueza extrema, alterações nas funções orgânicas, risco de complicações graves no diabetes.

3. Insulina e Crescimento

- Insulina é essencial para crescimento devido ao seu papel na síntese proteica.
- **Sinergia com hormônio do crescimento (GH):**
  - Cada hormônio promove a captação de **aminoácidos específicos**.
  - Insulina + GH → crescimento dramático.
  - Uso isolado de um dos hormônios → crescimento muito limitado.
- **Exemplo experimental:** ratos pancreatectomizados e hipofisectomizados → crescimento quase nulo sem ambos os hormônios; combinação → crescimento normal.

Pontos-chave para revisão

- Insulina é **anabólica** → promove síntese de proteínas, glicogênio e lipídios.
- Deficiência → **catabolismo proteico**, lipólise, gliconeogênese aumentada e perda de reservas energéticas.
- Crescimento normal depende de **insulina + hormônio do crescimento** → sinergia para captação e síntese de proteínas.

Controle Primário

- **Glicose sanguínea ↑ → principal estímulo da secreção de insulina.**
- **Células beta pancreáticas** contêm muitos **transportadores de glicose (GLUT)** → influxo de glicose proporcional à glicemia.

- Glicose intracelular → **fosforilada pela glicocinase** → **glicose-6-fosfato**.
    - **Passo limitante** e principal sensor da glicose.

2. Sinalização intracelular

1. **Glicose-6-fosfato → oxidação → ATP ↑**
2. ↑ ATP → **inibição dos canais de potássio sensíveis a ATP (K^+-ATP)**
3. Fechamento desses canais → **despolarização da membrana celular**
4. Despolarização → abertura dos **canais de cálcio dependentes de voltagem**
5. ↑ Cálcio intracelular → **exocitose das vesículas contendo insulina** → secreção no sangue

3. Estímulos adicionais

- **Aminoácidos** (valina, leucina, arginina) → metabolizados → ↑ ATP → ↑ insulina
- **Hormônios gastrointestinais:**
    - Peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP)
    - Gastrina, colecistocinina, secretina
- **Gastrina** → estimula a produção de ácido no estômago e aumenta a digestão.
- **Colecistocinina** → estimula a liberação de enzimas pancreáticas e a contração da vesícula biliar (liberação de bile).
- **Secretina** → estimula a liberação de bicarbonato pelo pâncreas para neutralizar o ácido no intestino e reduz a acidez gástrica.
    -
- **Neurotransmissores:**
    - Acetilcolina (parassimpático) → ↑ cálcio intracelular → potencializa efeito da glicose , A acetilcolina potencializa a ação da insulina porque ativa o sistema parassimpático, aumentando a liberação e a eficácia da insulina, o que facilita a entrada de glicose nas células e seu armazenamento.

Observação: Esses fatores **potencializam a secreção de insulina**, mas quase não têm efeito isolado sem glicose.

4. Inibidores da secreção de insulina

- **Somatostatina** → inibe exocitose
- **Norepinefrina** (ativação de receptores α-adrenérgicos) → ↓ insulina
- **Atividade β-adrenérgica** → geralmente inibe secreção
- **Jejum, leptina e hipoglicemia** → ↓ secreção de insulina
- **Somatostatina** → inibe diretamente a exocitose das vesículas de insulina nas células beta, reduzindo sua liberação.
- **Norepinefrina (receptores α-adrenérgicos)** → diminui o sinal dentro da célula beta, reduzindo o cálcio intracelular necessário para liberar insulina.
- **Ativação β-adrenérgica** → altera o metabolismo celular e pode reduzir a secreção de insulina, especialmente em contextos de estresse, priorizando a liberação de glicose.
- **Jejum / hipoglicemia** → como há pouca glicose no sangue, o organismo reduz a secreção de insulina para evitar ainda mais queda da glicemia.
- **Leptina** → sinaliza estado energético do corpo e pode modular o pâncreas reduzindo a secreção de insulina, ajudando no controle do equilíbrio energético.

5. Fármacos que estimulam insulina

- **Sulfonilureias (ex.: glyburide, tolbutamida)**
  - Ligam-se aos canais K^+-ATP → bloqueiam atividade → despolarização → secreção de insulina
  - Úteis em **diabetes tipo 2** para aumentar a liberação de insulina.

6. Fatores que aumentam ou diminuem a secreção de insulina

Aumentam a secreção	Diminuem a secreção
Glicose sanguínea ↑	Glicose sanguínea ↓
Aminoácidos ↑	Jejum
Ácidos graxos livres ↑	Somatostatina
Hormônios gastrointestinais (GIP, gastrina,	Atividade α-

colecistocinina, secretina)	adrenérgica
Glucagon, GH, cortisol	Leptina
Estimulação parassimpática (acetilcolina)	
Sulfonilureias	
Resistência insulínica/obesidade	

ESTÍMULO DA SECREÇÃO DE INSULINA PELA GLICOSE

1. Níveis basais de glicose e insulina

- Glicemia de jejum: **80–90 mg/100 mL**
- Secreção basal de insulina: **~25 ng/min/kg** → atividade fisiológica mínima

2. Aumento agudo da glicose

- Glicose sanguínea ↑ 2–3 vezes → secreção de insulina aumenta **em dois estágios**:

Fase 1 – secreção rápida (primeiros 3–5 minutos)

- **Liberação imediata** da **insulina pré-formada** armazenada nas células beta.
- Concentração plasmática de insulina ↑ ~10×.
- **Duração curta:** após 5–10 min, a insulina cai para cerca da metade desse pico.

Fase 2 – secreção sustentada (15 min a 2–3 h)

- Começa ~15 minutos após o aumento da glicose.
- Secreção aumenta novamente → **novo platô de insulina**.
- **Mecanismo:**
  - Liberação adicional de insulina pré-formada
  - Ativação do sistema enzimático → **síntese de nova insulina**
- Platô geralmente maior do que a fase inicial.

- **Fase 1:** rápida, armazenamento → resposta imediata.
- **Fase 2:** lenta, síntese → resposta prolongada.

- Permite o **ajuste fino da glicemia pós-prandial** e manutenção da homeostase da glicose.

FEEDBACK ENTRE GLICOSE SANGUÍNEA E INSULINA

1. Feedback da glicose na secreção de insulina

- **Glicose plasmática > 100 mg/100 mL** → secreção de insulina aumenta rapidamente
- Pico de secreção: **10–25× nível basal** quando glicose 400–600 mg/100 mL
- **Interrupção rápida:** secreção diminui 3–5 min após glicose retornar ao nível de jejum
- **Mecanismo de feedback:**
  - Glicose ↑ → secreção de insulina ↑
  - Insulina → transporte de glicose para fígado, músculos e outros tecidos
  - Glicemia ↓ → secreção de insulina retorna ao basal

2. Efeito dos aminoácidos

- Aminoácidos como **arginina e lisina** → estimulam insulina
- **Sozinhos:** pequeno aumento
- **Com glicose ↑:** efeito **potencializador**, secreção pode duplicar
- Importância: transporte de aminoácidos para células + síntese proteica

3. Hormônios gastrointestinais (incretinas)

- Hormônios: **GLP-1, GIP, gastrina, secretina, colecistocinina**
- GLP-1 e GIP → mais potentes, chamados **incretinas**
- Função:
  - Potencializam secreção de insulina em resposta à glicose
  - Inibem secreção de glucagon
  - Preparam insulina “antecipatória” para refeição

- Efeito: **quase duplica secreção de insulina** em níveis elevados de glicose
- Aplicação clínica: drogas incretínicas para diabetes tipo 2

4. Outros hormônios que estimulam a insulina

- **Glucagon, hormônio do crescimento, cortisol, progesterona, estrogênio**
- Efeito: aumentam secreção ou potencializam glicose → insulina
- Excesso prolongado → possível exaustão das células beta → risco de **diabetes secundário**
- Exemplos clínicos:
    - Gigantismo / acromegalia → excesso de GH → diabetes
    - Hiperprodução de glicocorticoides → diabetes

5. Influência do sistema nervoso autônomo

- **Parassimpático (acetilcolina):** aumenta secreção de insulina em hiperglicemia
- **Simpático (adrenalina/noradrenalina):**
    - Aumenta glucagon
    - Reduz insulina durante hipoglicemia
- Glicose detectada por:
    - Neurônios do **hipotálamo e tronco cerebral**
    - **o** Células periféricas no **fígado**

      Glicose ↑ → secreção de insulina ↑ (feedback negativo)
      ↓
      Insulina → glicose captada por fígado/músculos → glicemia ↓

      Estímulos adicionais:
      - Aminoácidos (arginina, lisina) → ↑ secreção (potencializam glicose)
      - Hormônios gastrointestinais (GLP-1, GIP, gastrina, secretina, colecistocinina) → incretinas → ↑ secreção
      - Hormônios: glucagon, GH, cortisol, progesterona, estrogênio → ↑ secreção

      Inibição:
      - Simpático: ↓ insulina, ↑ glucagon
      - Jejum / hipoglicemia → ↓ insulina

7. Pontos-chave

- **Resposta rápida e adaptativa:** insulina responde quase imediatamente à elevação da glicose
- **Mecanismo integrado:** glicose + aminoácidos + hormônios + sistema nervoso
- **Função fisiológica:** manter glicemia estável pós-prandial e entre refeições

RESUMO ESQUEMÁTICO – COMUTAÇÃO METABÓLICA: CARBOIDRATOS × LIPÍDIOS

1. Papel central da insulina

- **Concentração de glicose alta → secreção de insulina ↑**
  - Favorece **uso de carboidratos como fonte de energia**
  - **Inibe** a utilização de lipídios
  - Armazena excesso de glicose como:
    - **Glicogênio hepático e muscular**
    - **Lipídios hepáticos**
- **Concentração de glicose baixa → secreção de insulina ↓**
  - **Uso preferencial de lipídios como energia** (exceto no cérebro)
  - Evita hipoglicemia e poupa glicose para tecidos essenciais
- **Função:** determinar **qual nutriente (glicose ou lipídios)** será usado pelas células a cada instante

2. Hormônios que modulam a comutação

Hormônio	Fonte	Efeito	Tempo de ação
Hormônio do crescimento (GH)	Hipófise anterior	Inibe uso de glicose, aumenta uso de lipídios	Horas (lento)
Cortisol	Córtex adrenal	Inibe uso de glicose, aumenta uso de lipídios	Horas (lento)

Glucagon	Células alfa do pâncreas	↑ glicogenólise hepática, ↑ glicose plasmática	Rápido (minutos)
Epinefrina	Medula adrenal	↑ glicogenólise hepática, ↑ lipólise → ↑ ácidos graxos e glicose	Minutos (rápido)

3. Efeitos específicos da epinefrina

1. **Glicogenólise hepática** → libera glicose rapidamente no sangue
2. **Lipólise direta no tecido adiposo** → ativa lipase sensível a hormônio → ↑ ácidos graxos plasmáticos
3. **Resultado:** aumento do uso de **lipídios** durante estresse, exercício, choque ou ansiedade
4. Quantitativamente: **ácidos graxos ↑ > glicose ↑**

4. Resumo visual da comutação metabólica

```
Glicose ↑ → Insulina ↑ → Uso de carboidratos ↑ ; Uso de lipídios ↓ → Armazenamento: glicogênio + lipídios

Glicose ↓ → Insulina ↓ ; GH ↑ ; Cortisol ↑ ; Glucagon ↑ ; Epinefrina ↑
        → Uso de lipídios ↑ ; Uso de glicose ↓
        → Liberação de glicose hepática e ácidos graxos plasmáticos ↑
```

5. Principais conceitos

- **Insulina:** chave para metabolismo de carboidratos; “comuta” para glicose
- **Ausência de insulina:** comutação para lipídios generalizada, exceto cérebro
- **Hormônios contrarreguladores (GH, cortisol, glucagon, epinefrina):** favorecem lipídios
- **Epinefrina:** aumenta glicose e ácidos graxos rapidamente; ação importante em **estresse agudo**

GLUCAGON

1. Definição e características

- **Hormônio secretado pelas células alfa** das ilhotas de Langerhans
- **Estímulo principal:** queda da glicose sanguínea
- **Estrutura:** polipeptídeo de 29 aminoácidos, peso molecular 3.485
- **Função principal:** aumenta a **glicose plasmática** (hiperglicemiante)

2. Efeitos principais no metabolismo da glicose

2.1 Glicogenólise hepática

- **Objetivo:** fornecer glicose rapidamente para sangue e órgãos
- **Mecanismo em cascata:**
    - Glucagon ativa **adenilil ciclase** na membrana hepática
    - Formação de **AMP cíclico (cAMP)**
    - Ativação de **proteína quinase A**
    - Ativação da **fosforilase quinase b → fosforilase a**
    - **Glicogênio → glicose-1-fosfato → glicose livre**
- **Tempo:** minutos
- **Amplificação:** poucos microgramas de glucagon → duplicação da glicose sanguínea

2.2 Gliconeogênese

- **Quando o glicogênio hepático se esgota:**
    - Glucagon aumenta captação de **aminoácidos pelo fígado**
    - Converte aminoácidos em glicose via **gliconeogênese**
    - Ativa enzimas-chave (piruvato → fosfoenolpiruvato)

3. Efeitos sobre o metabolismo de lipídios

- **Ativação da lipase nas células adiposas** → liberação de ácidos graxos
- **Inibe armazenamento de triglicerídeos no fígado** → mantém ácidos graxos circulantes

- **Função:** fornece energia alternativa quando a glicose está baixa

4. Outros efeitos (em altas concentrações)

Efeito	Função
↑ contratilidade cardíaca	Suporte cardiovascular
↑ fluxo sanguíneo renal	Aumento da perfusão renal
↑ secreção de bile	Auxilia digestão lipídica
Inibição da secreção de ácido gástrico	Reduz secreção digestiva ácida

Nota: Esses efeitos são secundários e menos importantes que os efeitos sobre glicose e lipídios

5. Resumo funcional

```
Glicose ↓ → Glucagon ↑ →
1) Glicogenólise hepática → ↑ glicose sanguínea rápido
2) Gliconeogênese hepática → aminoácidos → glicose
3) Lipólise → ↑ ácidos graxos
4) Inibição de armazenamento de triglicerídeos no fígado
```

- **Opõe-se à insulina**: enquanto a insulina **armazena glicose e lipídios**, o glucagon **mobiliza glicose e lipídios**
- **Principal hormônio hiperglicemiante**
- Atua rapidamente via **cascata de AMP cíclico**
- Mantém glicose plasmática estável durante **jejum ou hipoglicemia**

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DO GLUCAGON

1. Controle pela glicose sanguínea

- **Hipoglicemia (↓ glicose plasmática) → ↑ secreção de glucagon**
    - Objetivo: aumentar glicose sanguínea via glicogenólise e gliconeogênese hepática

- **Hiperglicemia (↑ glicose plasmática) → ↓ secreção de glucagon**
- **Observação:** efeito oposto ao da insulina
- **Mecanismo:** células alfa detectam níveis de glicose e ajustam secreção proporcionalmente

```
Glicose ↓ → Glucagon ↑
Glicose ↑ → Glucagon ↓
```

2. Aminoácidos plasmáticos

- **Concentrações elevadas** de aminoácidos (ex.: **alanina e arginina**) → **↑ secreção de glucagon**
- **Função:**
  - Permitir conversão rápida de aminoácidos em glicose (gliconeogênese)
  - Fornecer glicose extra para tecidos
- **Observação:** em refeições ricas em proteínas, glucagon e insulina podem aumentar simultaneamente

3. Exercício físico

- Exercícios intensos → **↑ glucagon plasmático 4–5x**
- **Função:** prevenir queda de glicose sanguínea durante esforço físico
- **Possíveis mecanismos:**
  - ↑ aminoácidos circulantes
  - Estímulo **β-adrenérgico** das células alfa
  - Outros sinais metabólicos ainda não totalmente esclarecidos

4. Resumo funcional

```
Fatores que ↑ secreção de glucagon:
- Hipoglicemia
- ↑ aminoácidos plasmáticos (alanina, arginina)
- Exercício físico intenso
- Estímulo β-adrenérgico

Fatores que ↓ secreção de glucagon:
- Hiperglicemia
```

5. Importância fisiológica

- **Mantém glicose plasmática estável**
- **Permite uso eficiente de aminoácidos após refeições proteicas**
- **Previne hipoglicemia durante exercícios ou jejum**

1. Somatostatina

- **Origem:** células **delta** das ilhotas de Langerhans
- **Estrutura:** polipeptídeo de 14 aminoácidos
- **Meia-vida:** ~3 minutos
- **Estímulos para secreção:**
  - ↑ glicose sanguínea
  - ↑ aminoácidos plasmáticos
  - ↑ ácidos graxos plasmáticos
  - Hormônios gastrointestinais pós-refeição

2. Efeitos da somatostatina

1. **Inibe secreção de insulina e glucagon** (ação local nas ilhotas)
2. **Reduz motilidade gastrointestinal** (estômago, duodeno, vesícula biliar)
3. **Diminui secreção e absorção no trato gastrointestinal**

Função principal:

- Prolongar o tempo de assimilação dos nutrientes
- Reduzir utilização imediata pelos tecidos, tornando os nutrientes disponíveis por mais tempo
- A somatostatina **não aumenta nem diminui diretamente a glicose**, mas **regula a liberação de insulina e glucagon**, ajudando a manter a glicemia estável.

Observação:

- Também atua como **hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIH)** no hipotálamo

3. Controle da glicose sanguínea

- **Níveis normais em jejum:** 80–90 mg/100 mL
- **Pós-refeição:** 120–140 mg/100 mL, retornando ao normal em ~2h
- **Fígado como tampão:**
    - Armazena glicose como glicogênio pós-refeição
    - Libera glicose durante jejum ou queda da glicemia

4. Principais sistemas de controle

1. **Insulina** → ↓ glicose sanguínea
2. **Glucagon** → ↑ glicose sanguínea
    a. Feedback rápido e eficiente
3. **Sistema nervoso simpático / epinefrina** → aumenta glicose durante hipoglicemia grave
4. **Hormônio do crescimento e cortisol** → ↓ utilização de glicose por tecidos periféricos, favorecendo uso de lipídios

5. Importância da regulação

- **Tecidos dependentes de glicose:**
    - Encéfalo, retina, epitélio germinativo das gônadas
- **Efeitos da hipoglicemia:** comprometimento do metabolismo neural
- **Efeitos da hiperglicemia:**
    - ↑ osmolaridade extracelular → desidratação celular
    - Glicose urinária → diurese osmótica
    - Desequilíbrio hídrico e eletrolítico
    - Lesões vasculares crônicas → risco de diabetes descontrolado:
        - Infarto
        - AVC
        - Nefropatia terminal
        - Retinopatia

6. Síntese do mecanismo

```
Alimentos → ↑ glicose/aminoácidos/ácidos graxos → ↑ somatostatina
Somatostatina → ↓ insulina e glucagon → prolonga disponibilidade de nutrientes
```

Glicose sanguínea:
- Alta → ↑ insulina → ↓ glicemia
- Baixa → ↑ glucagon → ↑ glicemia
- Hipoglicemia grave → ↑ epinefrina → ↑ glicose
- Jejum prolongado → hormônio do crescimento + cortisol → ↓ uso de glicose periférica

DIABETES MELITO – RESUMO ESQUEMÁTICO COMPLETO

1. Conceito

- Síndrome do **metabolismo defeituoso de carboidratos, lipídios e proteínas**
- Causas principais:
  - **Déficit absoluto de insulina** (Tipo 1)
  - **Resistência insulínica nos tecidos-alvo** (Tipo 2)
- Consequência central: **hiperglicemia**, que gera alterações metabólicas e complicações clínicas

2. Tipos de Diabetes

Tipo	Definição	Etiologia	Idade típica	% casos	Características principais
Tipo 1	Dependente de insulina	Autoimune, viral, genética	Adolescência (~14 anos)	5–10%	Destruição das células beta → ausência de insulina → início súbito
Tipo 2	Não dependente de insulina	Resistência insulínica, obesidade, genética	Adultos, >40 anos	90–95%	Secreção inicial normal ou aumentada, mas

					tecidos não respondem; início gradual

3. Fisiopatologia Central

1. **Deficiência de insulina ou resistência**
    a. ↓ captação de glicose pelos tecidos periféricos
    b. ↑ gliconeogênese e glicogenólise hepática → **hiperglicemia**
    c. ↑ lipólise → ↑ ácidos graxos e cetoácidos
    d. ↑ proteólise → depleção de proteínas musculares
2. **Exceção:** cérebro continua usando glicose mesmo em deficiência de insulina

4. Metabolismo de Nutrientes

Nutriente	Efeito da deficiência de insulina / resistência	Consequências
Glicose	↓ utilização celular, ↑ produção hepática	Hiperglicemia, glicosúria, poliúria, desidratação
Lipídios	↑ lipólise, ↑ cetogênese, ↑ colesterol plasmático	Acidose metabólica, arteriosclerose
Proteínas	↑ degradação	Perda muscular, depleção de proteínas, hiponatremia

5. Hiperglicemia – efeitos imediatos

- Níveis típicos: 300–1.200 mg/100 mL
- **Glicosúria:** >180 mg/100 mL → excesso de glicose excretado na urina
- **Diurese osmótica:** perda de líquidos e eletrólitos → **poliúria, polidipsia**
- **Desidratação celular:** osmose → água sai das células → fadiga, tontura

6. Acidose metabólica (principalmente Tipo 1)

- ↑ cetoácidos: ácido acetoacético, β-hidroxibutírico
- ↓ pH sanguíneo → risco de **coma diabético**

- Compensações:
  - **Respiração rápida e profunda** (eliminação de CO_2)
  - **Rins:** redução da excreção de bicarbonato, geração de tampão

7. Complicações Crônicas

Sistema / órgão	Alteração / risco
Vascular	Lesões em arteríolas e capilares → retinopatia, nefropatia, risco de infarto, AVC
Renal	Nefropatia crônica, perda de função renal, hipertensão secundária
Neurológico	Neuropatia periférica → perda de sensibilidade, dor neuropática, disfunção autonômica
Ocular	Retinopatia, risco de cegueira
Músculo e tecido conjuntivo	Fraqueza, perda muscular, alterações de cicatrização
Metabólico	Aterosclerose (colesterol ↑), hipertensão, acidose

8. Quadro resumido dos mecanismos metabólicos no diabetes

```
Insulina ↓ ou resistência ↑
↓
1. Glicose:
   - ↑ gliconeogênese + ↑ glicogenólise → hiperglicemia
   - Glicosúria → diurese osmótica → desidratação
2. Lipídios:
   - ↑ lipólise → ↑ ácidos graxos → cetose → acidose
metabólica
   - ↑ colesterol → arteriosclerose
3. Proteínas:
   - ↑ catabolismo → perda muscular
```

9. Sintomas clássicos

- Poliúria (excreção excessiva de urina)
- Polidipsia (sede intensa)
- Polifagia (fome excessiva)
- Perda de peso (principalmente Tipo 1)
- Fadiga, visão turva

10. Consequências clínicas agudas

- **Hiperglicemia extrema** → desidratação, alteração do equilíbrio eletrolítico
- **Cetoacidose diabética** (principalmente Tipo 1) → acidose grave → coma → morte se não tratada
- **Hiperglicemia não cetótica** (Tipo 2) → desidratação severa sem cetoacidose

11. Consequências clínicas crônicas

- Retinopatia → cegueira
- Nefropatia → insuficiência renal terminal
- Neuropatia periférica → perda de sensibilidade, disfunção autonômica
- Cardiovascular → aterosclerose, infarto, AVC
- Gangrena(morte do tecido do corpo, necrose) → amputações

1. Depleção das Proteínas do Organismo

- Falta de utilização da glicose → células utilizam **proteínas e lipídios** como energia.
- Consequências:
    - **Perda rápida de peso**
    - **Astenia** (falta de energia)
    - Polifagia (ingere grandes quantidades de alimentos sem ganho efetivo)
    - Se não tratado → **consumo severo de tecidos → óbito em poucas semanas**

2. Diabetes Tipo 2 – Resistência à Insulina

- Mais comum (90–95% dos casos)
- Início gradual, geralmente após 30 anos (50–60 anos) → diabetes do adulto
- Observações recentes: aumento em jovens (<20 anos) devido à **obesidade infantil**

Fisiopatologia:

- Resistência à insulina → tecidos-alvo (músculo, fígado, tecido adiposo) não respondem adequadamente
- Células beta → compensatoriamente aumentam secreção de insulina → **hiperinsulinemia**
- Consequência: hiperglicemia persistente, principalmente após refeições

3. Obesidade e Síndrome Metabólica

- **Obesidade abdominal** → principal fator de risco
- Resistência insulínica precede o diabetes tipo 2
- Síndrome metabólica:
  - Obesidade central
  - Resistência à insulina
  - Hiperglicemia de jejum
  - Dislipidemia (↑ triglicerídeos, ↓ HDL)
  - Hipertensão
- Consequências: ↑ risco de **doença cardiovascular** e diabetes tipo 2

4. Fatores que provocam resistência insulínica e diabetes tipo 2

Fatores	Exemplos / Observações
Endócrinos	Síndrome de Cushing (excesso de glicocorticoides), Acromegalia (excesso de GH)
Genéticos	Mutação no receptor de insulina, PPARγ, melanocortina, lipodistrofias
Metabólicos / obesidade	Acúmulo de gordura visceral → sinalização da insulina prejudicada
Outros	Diabetes gestacional, PCOS (resistência insulínica em 80% dos casos), hemocromatose

5. Evolução do Diabetes Tipo 2

1. Resistência inicial → insulina compensatória → hiperglicemia pós-prandial leve
2. Progressão → exaustão das células beta → hiperglicemia mais intensa
3. Consequências clínicas: similares ao diabetes tipo 1, mas geralmente menos graves inicialmente

6. Tratamento Tipo 2

- Estágio inicial: **exercício, restrição calórica, perda de peso**
- Fármacos:
  - **Sensibilizadores de insulina:** tiazolidinedionas, metformina
  - **Secretagogos:** sulfonilureias
  - **Análogos de incretina:** GLP-1 → ↑ secreção de insulina
  - **Inibidores DPP-4:** prolongam ação de GLP-1 e GIP
- Estágio avançado: **insulina exógena** necessária

7. Diagnóstico

- **Glicose urinária:** normal → indetectável; diabetes → glicose detectável
- **Glicose sanguínea de jejum:**
  - Normal: 80–90 mg/100 mL
  - Limite superior: 110 mg/100 mL
  - 110 mg/100 mL → suspeita de resistência ou diabetes
- **Insulina plasmática:**
  - Tipo 1: baixa ou ausente
  - Tipo 2: normal ou elevada (↑ pós-refeição)
- **Teste de tolerância à glicose:** avalia resposta pós-carga de glicose

8. Comparação Clínica: Diabetes Tipo 1 vs Tipo 2

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Idade	<20 anos	>30 anos
Massa corporal	Pequena / normal	Obesidade visceral
Insulina plasmática	Baixa / ausente	Inicialmente normal ou elevada
Glucagon plasmático	Elevado, suprimível	Elevado, resistente à supressão
Sensibilidade à insulina	Normal	Reduzida
Glicose urinária	Presente se hiperglicemia	Presente se hiperglicemia
Terapia	Insulina	Perda de peso, metformina, tiazolidinedionas, insulina

Teste de Tolerância à Glicose (TTG)

- **Procedimento:** ingestão de 1 g de glicose/kg de peso após jejum
- **Pessoa normal:**
  - Glicose: 90 → 120-140 mg/100 mL
  - Retorna ao normal em ~2 horas
- **Pessoa com diabetes:**
  - Glicose em jejum >110 mg/100 mL, frequentemente >140 mg/100 mL
  - Pós-glicose: elevação excessiva → retorna ao controle apenas em 4–6 h
  - Não cai abaixo do nível de controle → indica:
    - Falta de secreção adequada de insulina
    - Resistência à insulina
- **Distinção tipos 1 e 2:**
  - Tipo 1 → insulina baixa/indetectável
  - Tipo 2 → insulina normal ou aumentada

2. Hálito Cetônico

- Pequenas quantidades de **ácido acetoacético → acetona**
- Volátil → detectável no hálito
- Diagnóstico: útil no **diabetes tipo 1**
- Cetoácidos na urina → quantificação da gravidade do diabetes
- Diabetes tipo 2: cetoácidos geralmente baixos, exceto em resistência grave ou aumento da utilização de lipídios

3. Tratamento do Diabetes

Tipo 1

- **Administração de insulina** adequada para normalizar metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas
- Tipos de insulina:
  - **Regular:** duração 3–8 h
  - **Prolongada:** absorção lenta → 10–48 h
- Padrão de tratamento:
  - Dose diária de insulina de ação prolongada
  - Doses adicionais de insulina regular nos horários de refeições
- **Insulina recombinante (DNA recombinante):** evita imunidade/sensibilização da insulina animal

Tipo 2

- **Primeira abordagem:** dieta + exercício → perda de peso → melhora resistência insulínica
- **Medicações:**
  - Sensibilizadores de insulina (tiazolidinedionas, metformina)
  - Secretagogos (sulfonilureias)
  - Análogos de incretina (GLP-1), inibidores DPP-4
- **Estágios avançados:** insulina exógena

Tratamento lipídico

- Pacientes diabéticos → risco aumentado de aterosclerose, doença coronariana, lesões microcirculatórias
- Controle glicêmico + medicamentos redutores de lipídios → prevenção de complicações

4. Hiperinsulinismo – Insulinoma

- Produção excessiva de insulina → adenoma das ilhotas de Langerhans
- 10–15% malignos → possível metástase
- Hipoglicemia severa → necessidade de grandes quantidades de glicose (~1000 g/dia)

5. Choque Insulínico e Hipoglicemia

- **Sistema nervoso central:** depende da glicose
- **Sintomas iniciais:** nervosismo, tremores, sudorese (glicose 50–70 mg/100 mL)
- **Sintomas graves:** convulsões (20–50 mg/100 mL), coma (<20 mg/100 mL)
- **Diferenciação do coma diabético:**
  - Coma diabético → acidose, respiração rápida, hálito cetônico
  - Coma hipoglicêmico → ausência de hálito cetônico, respiração normal
- **Tratamento imediato:**
  - Glicose IV → recuperação rápida (~1 min)
  - Glucagon ou epinefrina → glicogenólise hepática → ↑ glicose
  - Sem tratamento → lesão neuronal permanente